

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年4月10日 (10.04.2003)

PCT

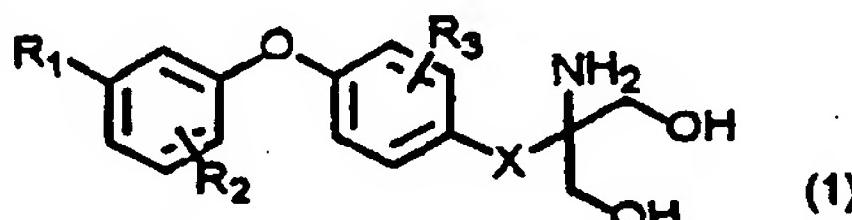
(10) 国際公開番号
WO 03/029184 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07C 217/34, 217/56, 217/64, 255/54, 317/22, 323/20, C07D 213/30, A61K 31/137, 31/138, 31/277, 31/4409, A61P 11/02, 11/06, 17/00, 17/16, 27/14, 29/00, 37/06, 37/08
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/09864
- (22) 国際出願日: 2002年9月25日 (25.09.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-297400 2001年9月27日 (27.09.2001) JP
特願2002-216191 2002年7月25日 (25.07.2002) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo (JP);
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 河野 靖志 (KOHNO,Yasushi) [JP/JP]; 〒323-0820 栃木県小山市西城南5-30-8 Tochigi (JP). 安藤 尚基 (ANDO,Naoki) [JP/JP]; 〒374-0112 群馬県邑楽郡板倉町朝日野4-7-12 Gunma (JP). 棚瀬 隆宏 (TANASE,Takahiro) [JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼4657-9 Tochigi (JP). 栗山 和彦 (KURIYAMA,Kazuhiko) [JP/JP]; 〒329-0214 栃木県小山市乙女1-7-16 Tochigi (JP). 岩浪 哲 (IWANAMI,Satoru) [JP/JP]; 〒306-0236 茨城県猿島郡総和町大堤123-2 Ibaraki (JP). 工藤 真司 (KUDOU,Shinji) [JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼6418-1 Tochigi (JP).

[統葉有]

(54) Title: DIARYL ETHER DERIVATIVE, ADDITION SALT THEREOF, AND IMMUNOSUPPRESSANT

(54) 発明の名称: ジアリールエーテル誘導体とその付加塩及び免疫抑制剤

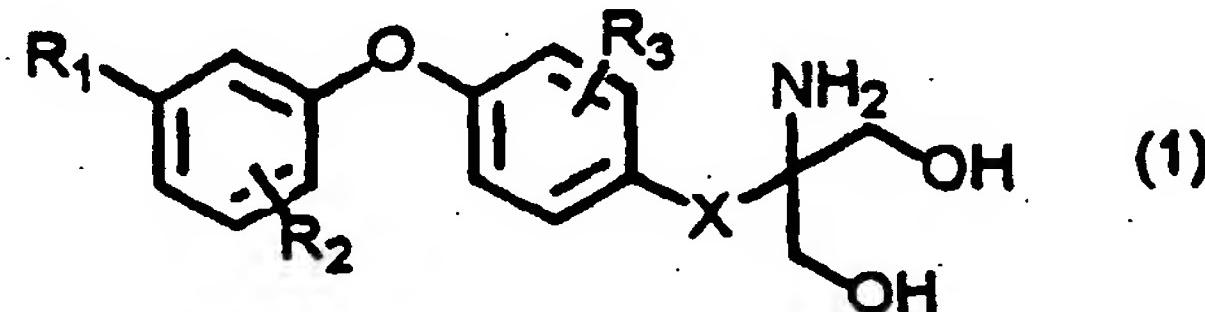


(57) Abstract: A diaryl ether derivative having excellent immunosuppressive activity and reduced side effects. The diaryl ether derivative is represented by the general formula (1): (1) {e.g., 2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphenoxy)-2-chlorophenyl]propyl-1,3-propanediol}.

(57) 要約:

本発明は、優れた免疫抑制作用を有し、かつ副作用の少ないジアリールエーテル誘導体を提供することを目的とする。

本発明のジアリールエーテル誘導体は、一般式(1)



で表されるジアリールエーテル誘導体(具体例: 2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]プロピル-1,3-プロパンジオール)で表される。

WO 03/029184 A1



(74) 代理人: 岸田 正行, 外(KISHIDA,Masayuki et al.); 〒100-0005 東京都千代田区丸の内2丁目6番2号丸の内八重洲ビル424号 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドンスノート」を参照。

明 細 書

ジアリールエーテル誘導体とその付加塩及び免疫抑制剤

5 技術分野

本発明は、免疫抑制剤として有用なジアリールエーテル誘導体とその付加塩並びにその水和物に関する。

背景技術

10 免疫抑制剤は慢性関節リウマチ、腎炎、変形性膝関節炎、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患や炎症性腸疾患などの慢性炎症性疾患、喘息、皮膚炎などのアレルギー疾患の治療薬として多方面に利用されている。特に、医療技術の進歩に伴い、組織や臓器等の移植手術が数多く実施されるようになってきた近年の医療現場においては、移植後の拒絶反応をいかにうまくコントロールすることができるかが移植の成否を握っており、この領域においても免疫抑制剤は大変重要な役割を果たしている。

臓器移植においては、アザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルに代表される代謝拮抗剤、シクロスボリンAやタクロリムスに代表されるカルシニューリン阻害剤、プレドニゾロンに代表される副腎皮質ホルモン剤が用いられている。

20 しかしながら、これらの薬剤は効果が不十分であったり、また腎障害などの重篤な副作用を回避するために薬物の血中濃度モニタリングが必須とされているものもあり、その効果や副作用の点で必ずしも満足のできるものではない。

さらに、免疫抑制剤の副作用を軽減し十分な免疫抑制作用を得るために、作用機序の異なる複数の薬剤を使用する多剤併用療法が一般的であり、前述した免疫抑制剤とは異なる作用機序を持つ新しいタイプの薬剤の開発も望まれている。

本発明者らはこのような課題を解決するために、2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体に着目し、新しいタイプの免疫抑制剤の探索を行った。

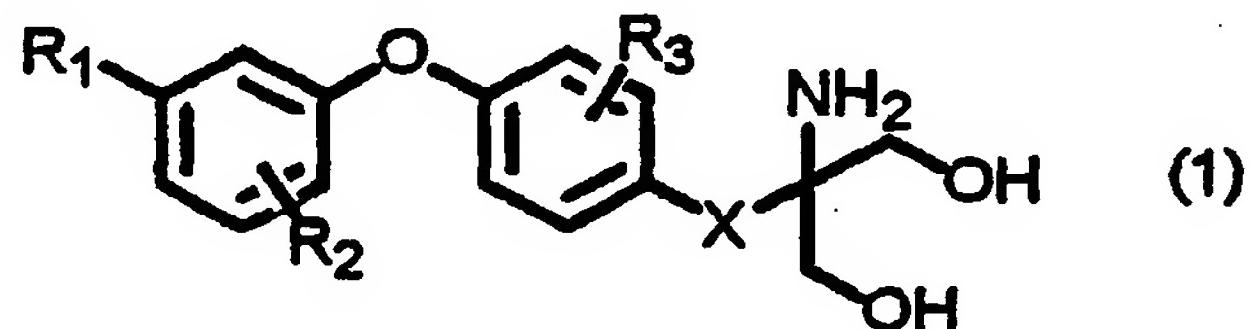
免疫抑制剤として、2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体が国際公開番号WO 94/08943号（吉富製薬株式会社、台糖株式会社）、特許公報平9-2579602号公報（吉富製薬株式会社、台糖株式会社）に開示されているが、本発明の特徴であるジアリールエーテル基を有する2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体が優れた免疫抑制効果を示すことは知られていなかった。

発明の開示

10 本発明が解決しようとする課題は、優れた免疫抑制作用を有し、かつ副作用の少ないジアリールエーテル誘導体を提供することにある。

本発明者らは、代謝拮抗剤やカルシニューリン阻害剤とは作用機序を異にする免疫抑制剤について鋭意研究を重ねた結果、これまでに知られている免疫抑制剤とは構造を異にした新規なジアリールエーテル誘導体、特に一方のアリール基の15 パラ位にアミノプロパンジオール基を含む炭素鎖を有し、もう一方のアリール基のメタ位に置換基を有する化合物が強力な免疫抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は一般式（1）

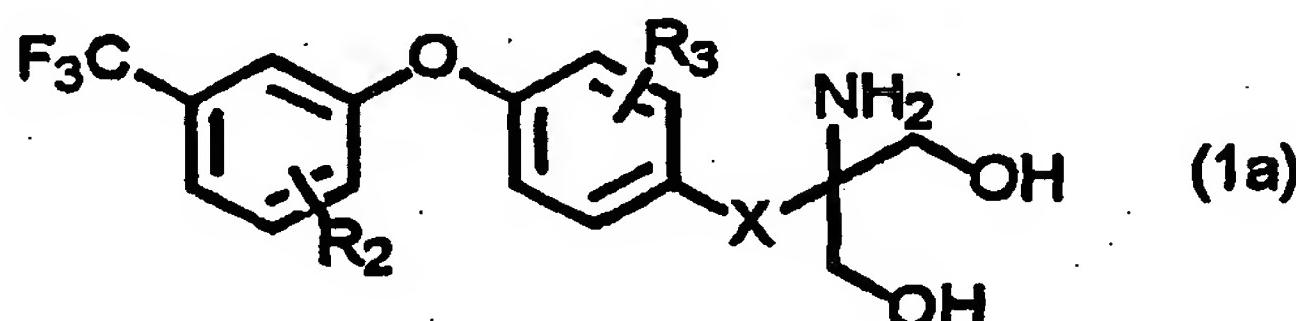


20 [式中、R₁はハロゲン原子、トリハロメチル基、ヒドロキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、無置換または置換基を有しても良いフェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、フェノキシ基、

シクロヘキシリメチルオキシ基、無置換または置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基、シアノ基を示し、R₂は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェネチル基、ベンジルオキシ基、R₃は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェニル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、Xは—(CH₂)_n—(nは1～4の整数)、—OCH₂CH₂—、—CH=CHCH₂—を示す]で表されることを特徴とするジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とする免疫抑制剤である。

さらに詳しくは

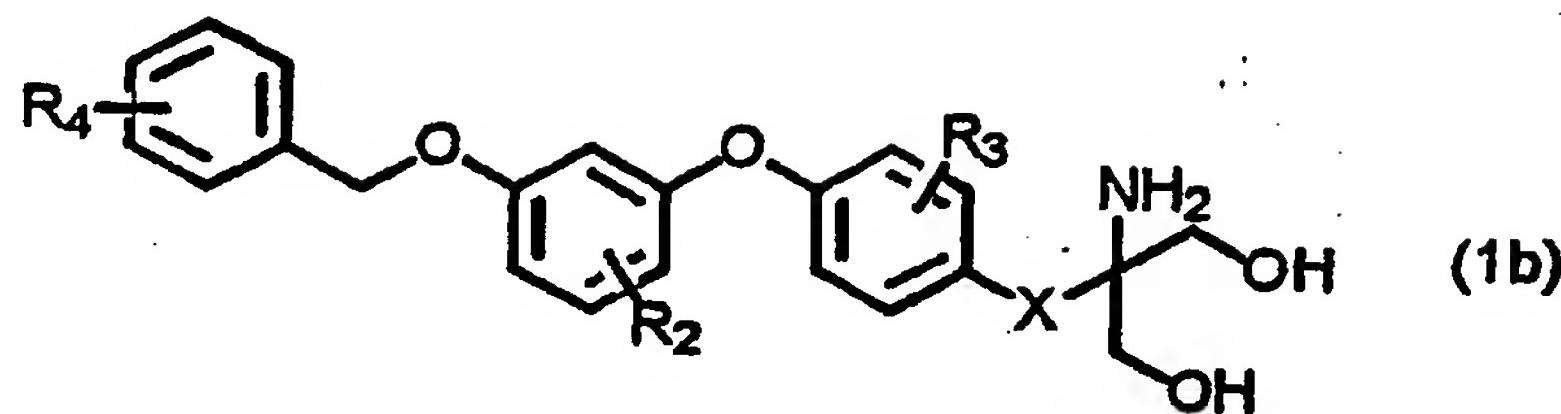
一般式(1a)



[式中、R₁、R₃及びXは前記定義に同じ]

で表されることを特徴とするジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とする免疫抑制剤であり、および

一般式 (1 b)



[式中、R₁、R₃およびXは前記定義に同じであり、R₄は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基を示す]

で表されることを特徴とするジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とする免疫抑制剤である。

10 図面の簡単な説明

図1は、マウス皮膚移植モデルに対する被験化合物の作用を示すグラフである。

図2は、マウス皮膚移植モデルに対する被験化合物の作用を示すグラフである。

図3は、マウス皮膚移植モデルに対する被験化合物の作用を示すグラフである。

図4は、マウス皮膚移植モデルに対する被験化合物の作用を示すグラフである。

図5は、マウス皮膚移植モデルに対する被験化合物の作用を示すグラフである。

図6は、マウス皮膚移植モデルに対する被験化合物の作用を示すグラフである。

図7は、マウス皮膚移植モデルに対する被験化合物の作用を示すグラフである。

図8は、マウス皮膚移植モデルに対する被験化合物の作用を示すグラフである。

20 発明を実施するための最良の形態

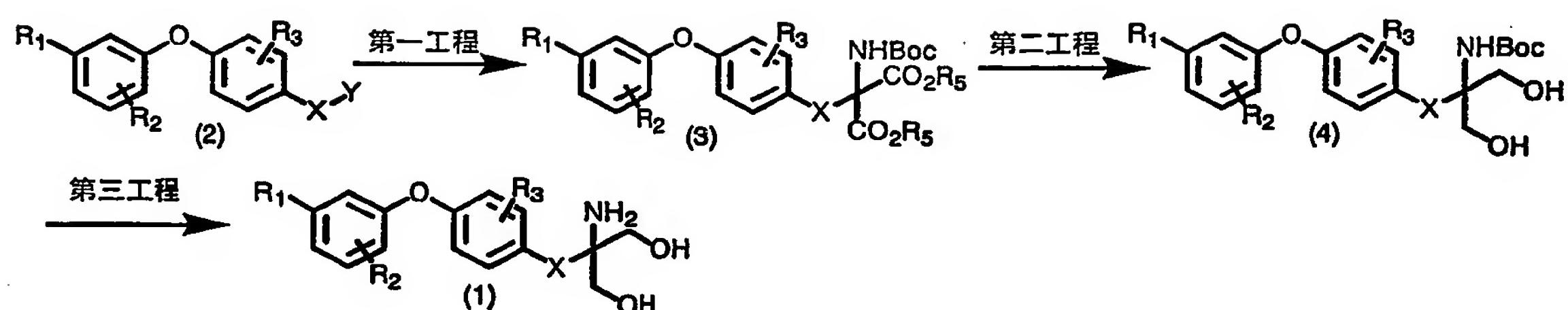
本願発明における前記一般式(1)、一般式(1a)および一般式(1b)の化合物は新規化合物である。本発明における一般式(1)で表される化合物の

薬理学的に許容される塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩のような酸付加塩が挙げられる。

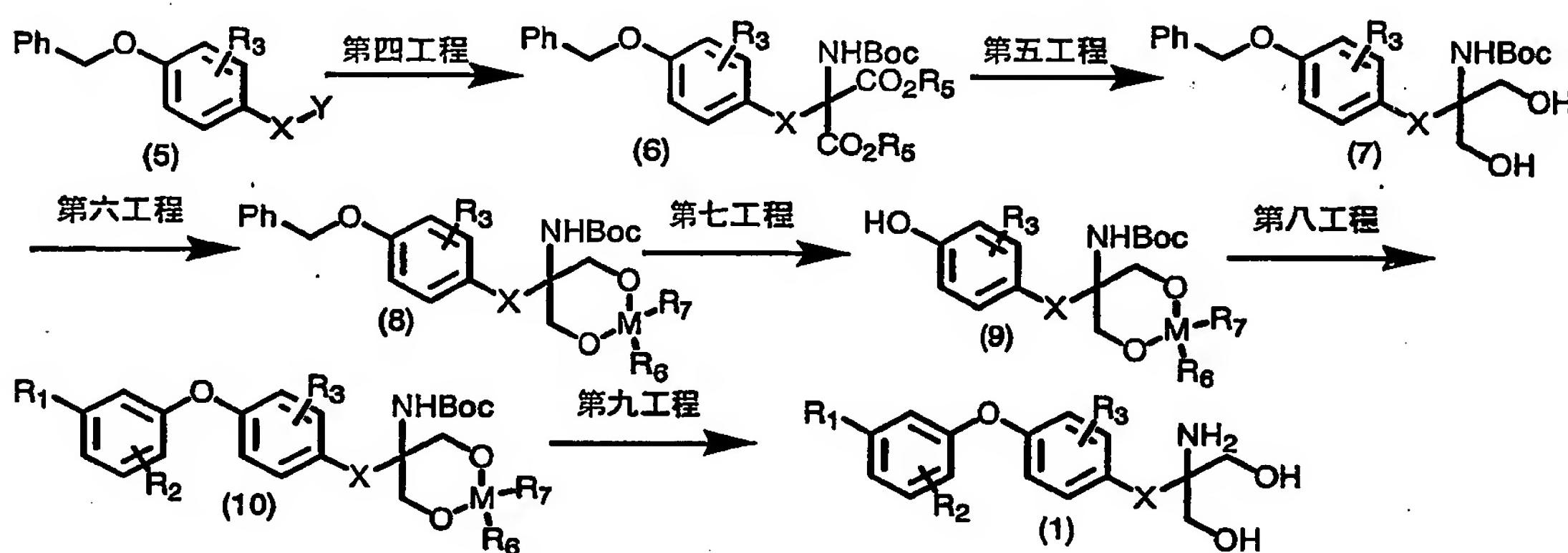
また、本発明の一般式（1）において、「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、「トリハロメチル基」とはトリフルオロメチル基、トリクロロメチル基を表し、「炭素数1～7の低級アルキル基」とは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどの直鎖もしくは分岐した炭素数1～7の炭化水素が挙げられる。「置換基を有しても良いフェノキシ基」とは、ベンゼン環上の任意の位置にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基を有するものが挙げられる。「アラルキル基」、「アラルキルオキシ基」の「アラルキル基」とはベンジル基、ジフェニルメチル基、フェネチル基、フェニルプロピル基が挙げられる。また「炭素数1～4の低級アルコキシ基」、「炭素数1～4の低級アルキルチオ基」、「炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基」、「炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基」などの「低級アルキル基」とは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどの直鎖もしくは分岐した炭素数1～4の炭化水素を表し、「置換基を有しても良いアラルキル基」とは、ベンゼン環上の任意の位置にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基を有するものが挙げられる。

本発明によれば、上記一般式（1）で表される化合物は例えば以下に示すような経路により製造することができる。

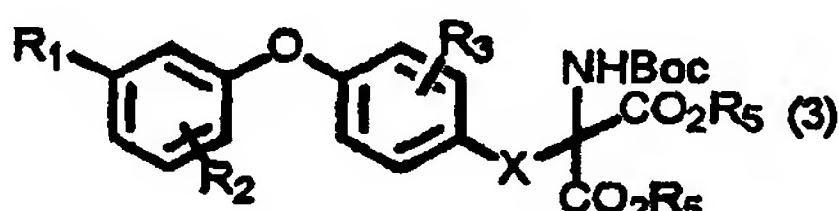
合成経路 1



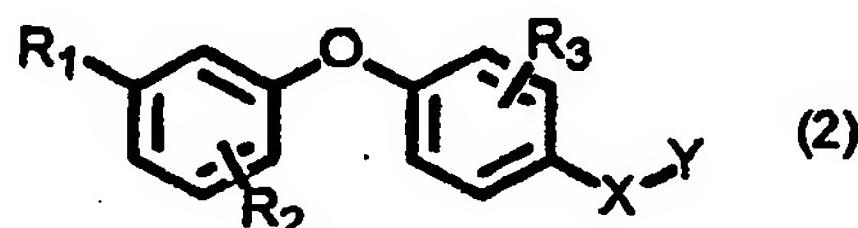
合成経路 2



5 合成経路 1 で一般式 (3)

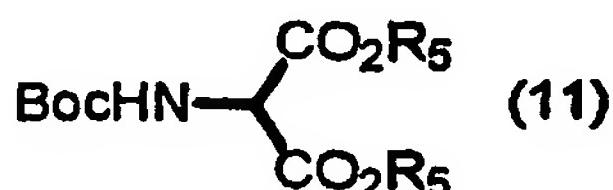


[式中、R₅は炭素数1～4の低級アルキル基を、Bocはt-ブロトキシカルボニル基を示し、R₁、R₂、R₃及びXは前述の通り]で表される化合物は、一般式 (2)



10 [式中、Yは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示し、R₁、R₂、R₃及びXは前述の通り]

で表される化合物と一般式 (11)

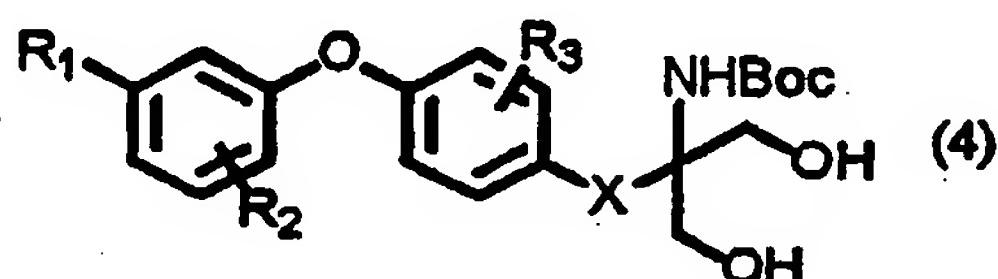


[式中、R₅及びBocは前述の通り]

で表される化合物を塩基存在下作用させることによって製造することができる
(第一工程)。

反応は1, 4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N, N-ジ
5 メチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)、エタノールなど
などを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアル
コキシド、カリウムアルコキシドなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0℃
～加熱還流下にて、好適には80℃から100℃にて行うことができる。

合成経路1で一般式(4)

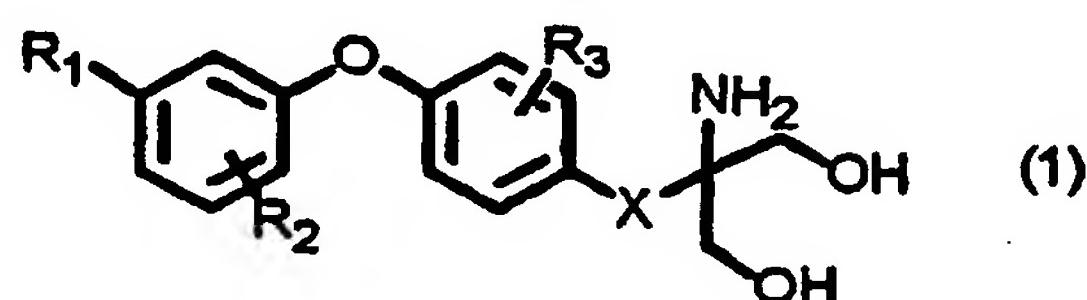


10

[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、X、及びBocは前述の通り]で表される化合物は、
上記一般式(3)で表される化合物を還元することによって製造することができる
(第二工程)。

反応は、ボラン(BH₃)や9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)のよ
うなアルキルボラン誘導体、ジイソブチルアルミニウムヒドリド((iBu)₂AlH)、
15 水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄)、水素化アルミニウムリチウム(LiAlH₄)等の
金属水素錯化合物、好ましくは水素化ホウ素リチウム(LiBH₄)を用い、反応溶媒
としてはTHFやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は0℃～加熱還
流下、好適には常温下にて行うことができる。

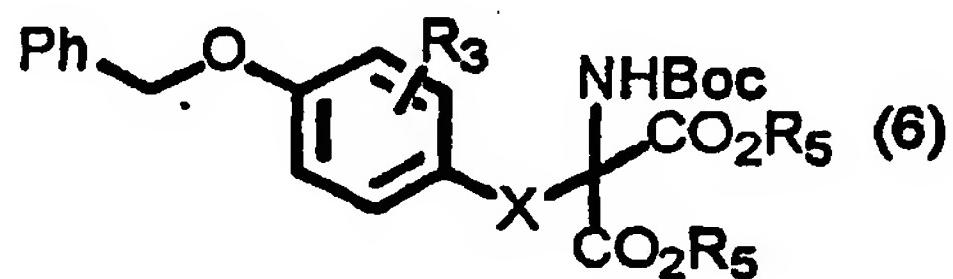
20 合成経路1で一般式(1)



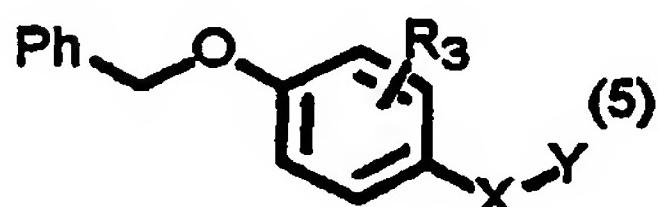
[式中、R₁、R₂、R₃及びXは前述の通り]で表される化合物は、上記一般式(4)で表される化合物を酸分解することによって製造することができる(第三工程)。

反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。

また、合成経路2で一般式(6)



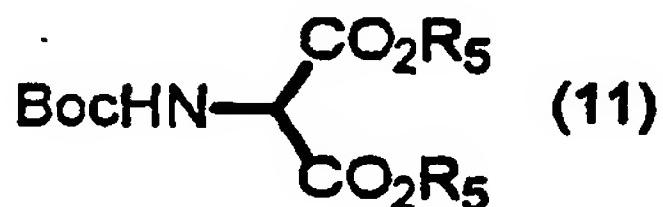
[式中、R₃、R₅、X及びBocは前述の通り]で表される化合物は、一般式(5)



10

[式中、R₃、X及びYは前述の通り]

で表される化合物と一般式(11)



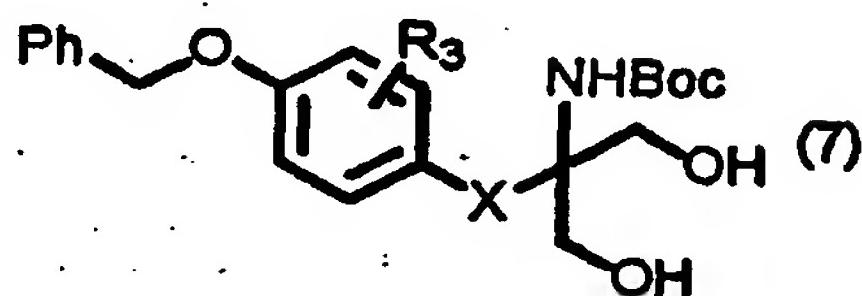
[式中、R₅及びBocは前述の通り]

15 で表される化合物を塩基存在下作用させることによって製造することができる(第四工程)。

反応は1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THF、エタノールなどを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシドなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0℃～加

熱還流下にて、好適には80°Cから100°Cにて行うことができる。

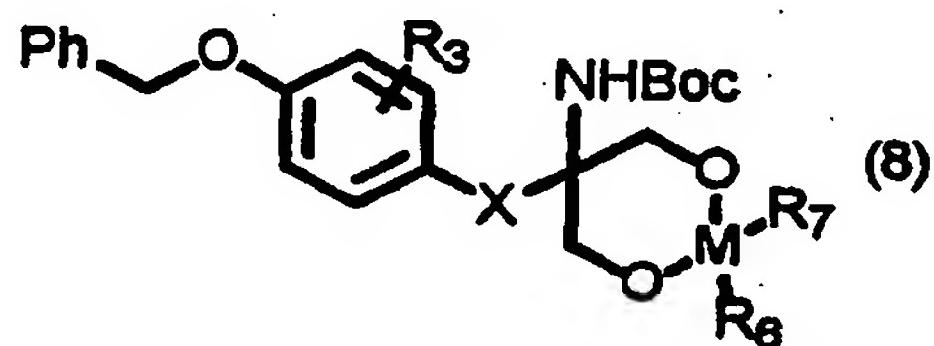
合成経路2で一般式(7)



[式中、R₃、Xは前述の通り]で表される化合物は、上記一般式(6)で表される
5 化合物を還元することによって製造することができる（第五工程）。

反応は、BH₃や9-BBNのようなアルキルボラン誘導体、(iBu)₂AlH、NaBH₄、LiAlH₄等の金属水素錯化合物、好ましくはLiBH₄を用い、反応溶媒としてはTHFやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は0°C～加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

10 合成経路2で一般式(8)



[式中、Mは炭素原子、ケイ素原子を、R₆、R₇は同一又は異なって水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基を示し、R₃、X及びBocは前述の通り]で表される化合物は、上記一般式(7)で表される化合物に一般式(12)



15

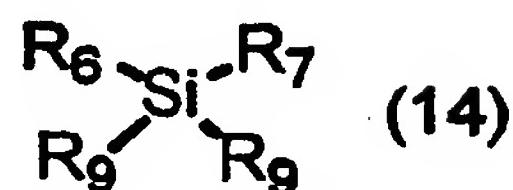
[式中、R₆及びR₇は前述の通り]

または一般式(13)



[式中、R₈は炭素数1～4の低級アルキル基を示し、R₆及びR₇は前述の通り]あ

るいは一般式（14）



[式中、R₉は塩素原子、トリフルオロメタンスホニルオキシ基を示し、R₆及びR₇は前述の通り]

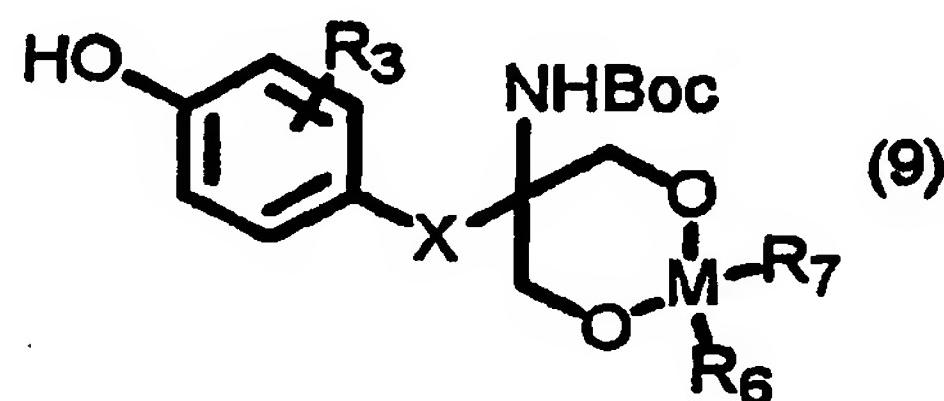
5 で表される化合物を作成させることによって製造することができる（第六工程）。

一般式（7）で表される化合物と一般式（12）または一般式（13）で表される化合物との反応は、塩化亜鉛などのルイス酸存在下、あるいはカンファースルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ピリジニウムパラトルエンスルホン酸等の酸触媒の存在下、無溶媒あるいはDMF、THF、塩化メチレンを反応溶媒として用い、反応温度は常温～100℃にて行うことができる。

10

また、一般式（14）との反応は、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-二チジン、イミダゾールのような塩基の存在下、反応溶媒としてはDMF、THF、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリルを用い、反応温度は0℃～100℃にて行うことができる。

15 合成経路2で一般式（9）

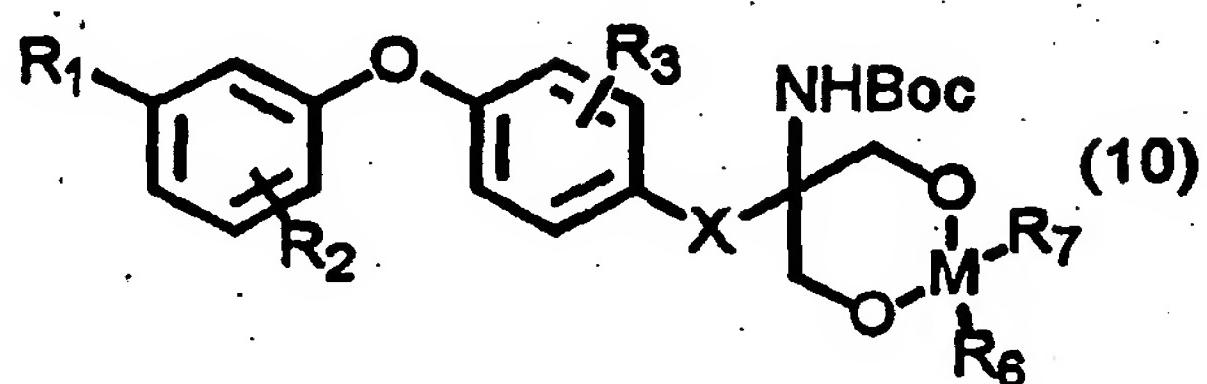


[式中、R₃、R₆、R₇、X、Boc及びMは前述の通り]で表される化合物は、上記一般式（8）で表される化合物を水素化分解することによって製造することができる（第七工程）。

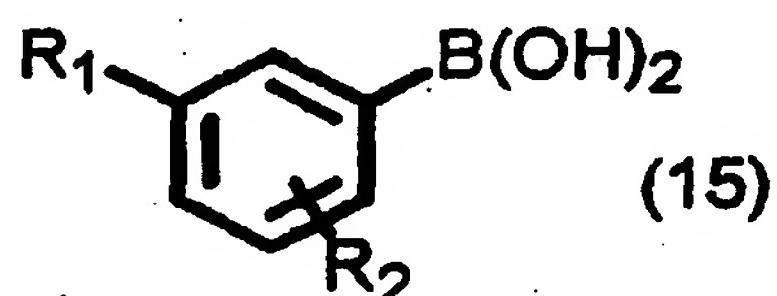
20 反応は、接触還元触媒であるパラジウム炭素、白金炭素、酸化白金、ロジウム炭素、ルテニウム炭素等の存在下、エタノール、メタノール、THF、DMF、

酢酸エチル等の溶媒中、常圧～加圧下の水素圧下に常温～100℃にて行うこと
ができる。

合成経路2で一般式(10)



5 [式中、R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、X、Boc及びMは前述の通り]で表される化
合物は、酢酸銅の存在下、上記一般式(9)で表される化合物と一般式(15)

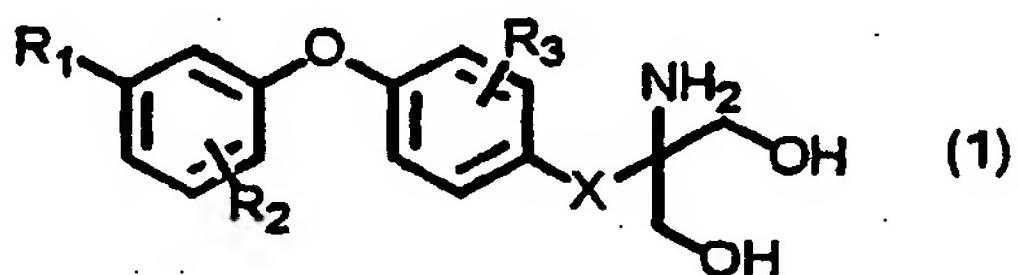


[式中、R₁及びR₂は前述の通り]

で表される化合物を作用させることによって製造することができる(第八工程)。

10 反応は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、酢酸銅を反応剤として塩化メ
チレン、あるいはクロロホルムを溶媒として用い、モレキュラーシーブスの存在下
あるいは非存在下、常温下に行うことができる。

合成経路2で一般式(1)

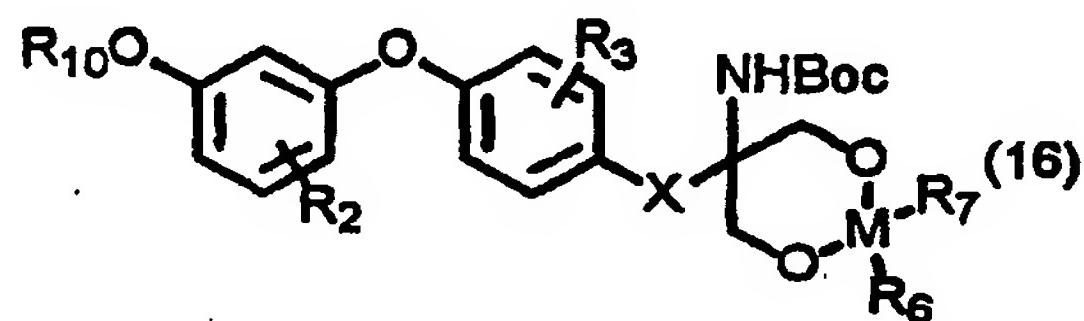


15 [式中、R₁、R₂、R₃及びXは前述の通り]で表される化合物は、上記一般式(1
0)で表される化合物を酸分解するか、あるいは脱シリル化後酸分解することに
よって製造することができる(第九工程)。

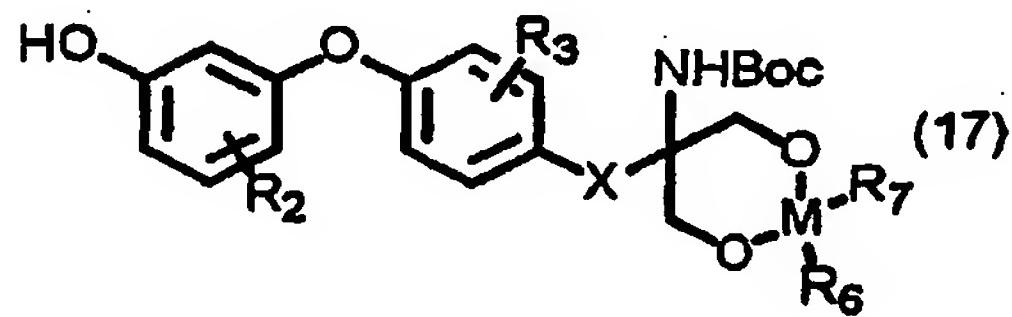
反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。

5 また、一般式(10)のMがケイ素原子である場合には、THF、DMF、1,4-ジオキサン等を溶媒として用い、フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリドを0℃～常温下に作用させた後、上述した酸分解反応に付すことによって合成できる。

一般式(10)で表される化合物のうち、R₁が無置換または置換基を有して
10 も良いアラルキルオキシ基である化合物、即ち一般式(16)



[式中、R₁₀は無置換または置換基を有しても良いアラルキル基を示し、R₂、R₃、R₆、R₇、X、Boc及びMは前述の通り]で表される化合物は、一般式(17)



15 [式中、R₂、R₃、R₆、R₇、X、Boc及びMは前述の通り]
で表される化合物に一般式(18)



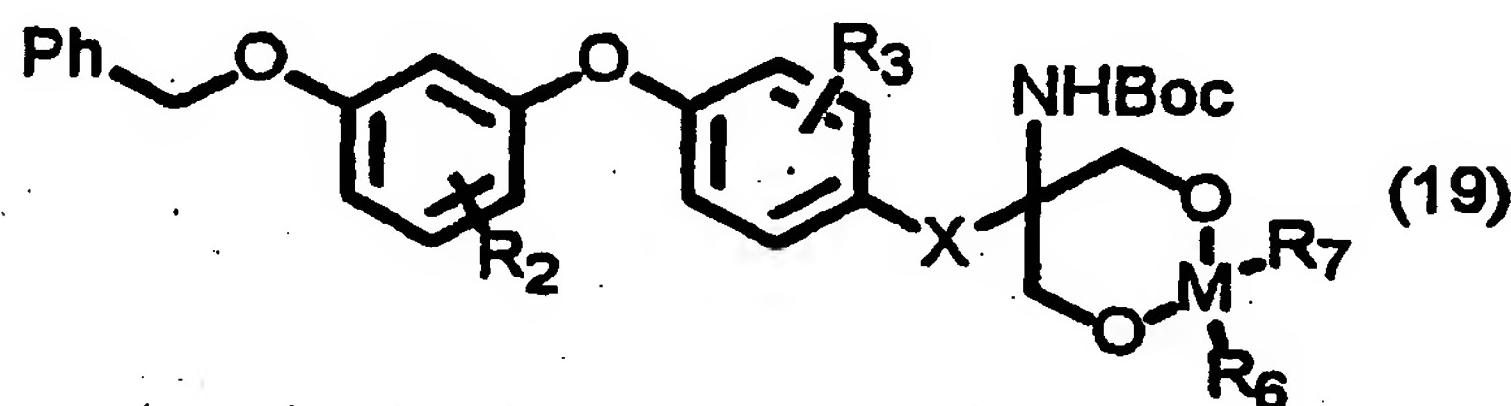
[式中、Y'はハロゲン原子あるいはヒドロキシ基を示し、R₁₀は前述の通り]
で表される化合物を反応させることによっても製造することができる。

20 反応はY'がハロゲン原子の場合、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基あるいは水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用

い、反応溶媒としてTHF、DMF、1, 4-ジオキサンを用い、反応温度は常温～80℃で行うことができる。

またY'がヒドロキシ基の場合、アゾジカルボン酸ジエチル、トリフェニルホスフィンの存在下、THFを溶媒として常温下に行うことができる。

5 上記一般式(17)で表される化合物は一般式(19)

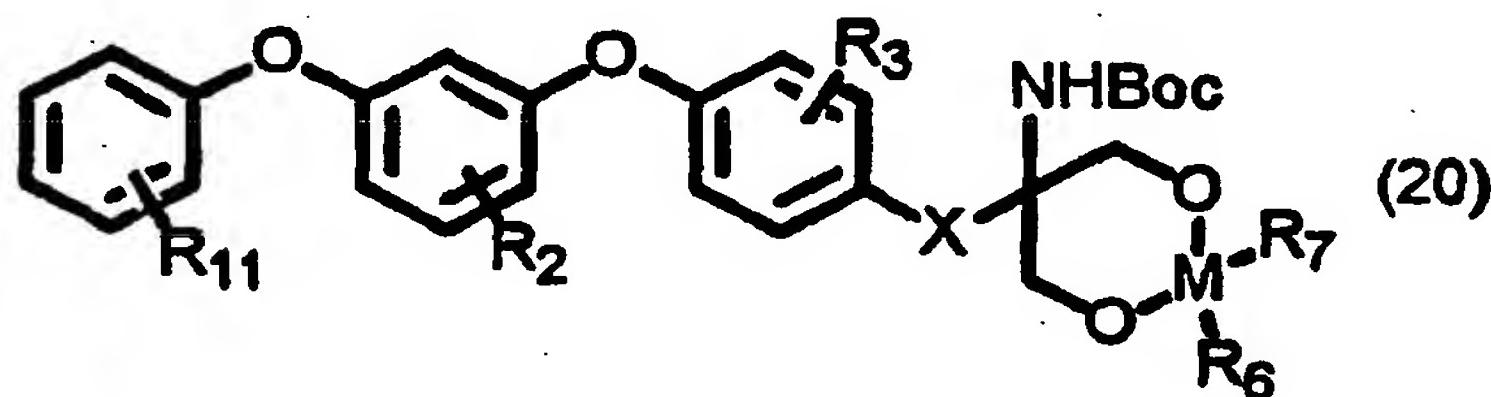


[式中、R₂、R₃、R₆、R₇、X、Boc及びMは前述の通り]

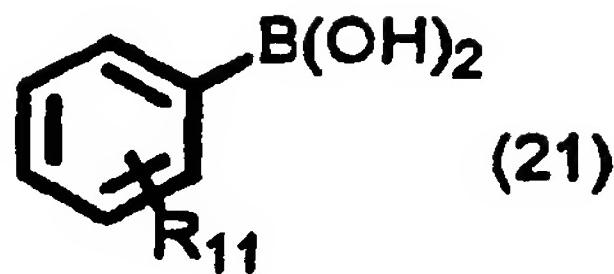
で表される化合物を水素化分解することによって製造することができる。

反応は、接触還元触媒であるパラジウム炭素、白金炭素、酸化白金、ロジウム炭素、ルテニウム炭素等の存在下、エタノール、メタノール、THF、DMF、酢酸エチル等の溶媒中、常圧～加圧下の水素圧下に常温から100℃にて実施することができる。

さらに一般式(10)で表される化合物のうち、R₁が無置換または置換基を有しても良いフェノキシ基である化合物、即ち一般式(20)



[式中、R₁₁は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基を示し、R₂、R₃、R₆、R₇、X、Boc及びMは前述の通り]で表される化合物は、酢酸銅の存在下、前記一般式(17)で表される化合物と一般式(21)



[式中、R₁₁は前述の通り]

で表される化合物を作用させることによっても製造することができる。

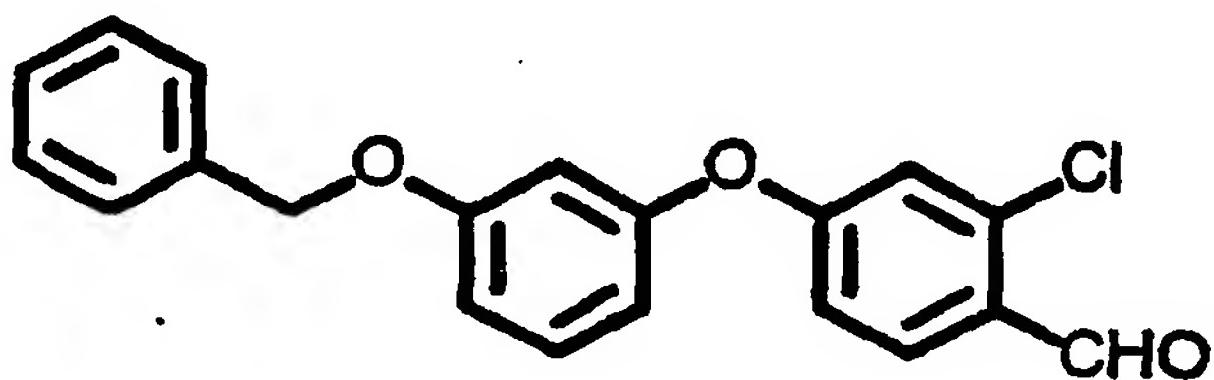
反応は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、酢酸銅を反応剤として塩化メテレン、あるいはクロロホルムを溶媒として用い、モレキュラーシーブスの存在下または非存在下に、好適には常温下に行うことができる。

実施例

次に本発明を具体例によって説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。

<参考例1>

4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロベンズアルデヒド

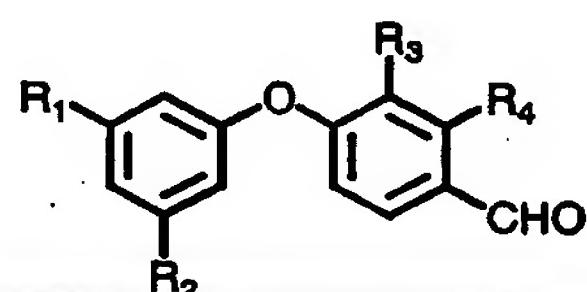


2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (3.35g)、3-ベンジルオキシフェノール (4.23g) のDMF (70mL) 溶液に炭酸カリウム (5.53g) を加え150℃にて3時間加熱攪拌した。反応液を水にあけ酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=6:1) にて精製した。目的物 (6.73g) を無色粉末として得た。

<参考例2～37>

以下、種々のフェノール誘導体とアルデヒドを用い、上記参考例1と同様な方法によって表1に示す化合物を合成した。

表1

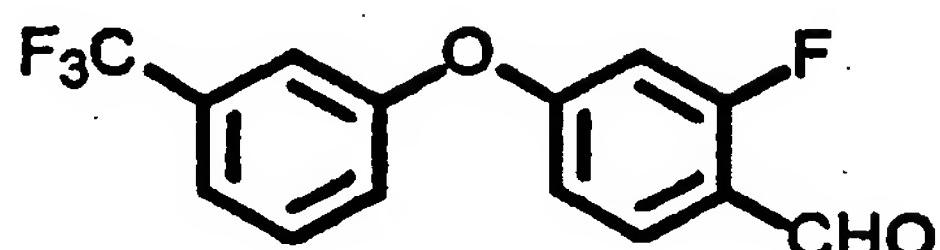


参考例	R1	R2	R3	R4	参考例	R1	R2	R3	R4
2	CF ₃	H	H	H	20	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	Cl
3	CF ₃	H	MeO	H	21	PhCH ₂ O	Cl	H	Cl
4	CF ₃	H	H	MeO	22	PhCH ₂ O	H	H	Br
5	CF ₃	H	Cl	H	23	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃
6	CF ₃	H	H	Cl	24	PhCH ₂ O	H	H	Ph
7	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	25	MeO	CF ₃	H	H
8	CF ₃	H	CF ₃	H	26	MeO	CF ₃	H	Cl
9	CF ₃	H	H	CF ₃	27	t-Bu	H	H	H
10	CF ₃	CF ₃	H	Cl	28	MeS	H	H	H
11	CF ₃	Ph(CH ₂) ₂	H	H	29	n-C ₅ H ₁₁	H	H	H
12	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	H	30	n-C ₇ H ₁₅	H	H	H
13	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	31	i-Pr	i-PrO	H	H
14	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	32	i-Pr	i-PrO	H	Cl
15	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	33	i-Pr	i-Pr	H	Cl
16	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	34	Cl	Cl	H	Cl
17	PhCH ₂ O	H	H	H	35	PhCH ₂ S	H	H	H
18	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	H	36	PhCH ₂ S	H	H	Cl
19	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	37	Me	H	H	H

5

<参考例38>

2-フルオロ-4-[(3-トリフルオロメチル) フェノキシ]ベンズアルデヒド



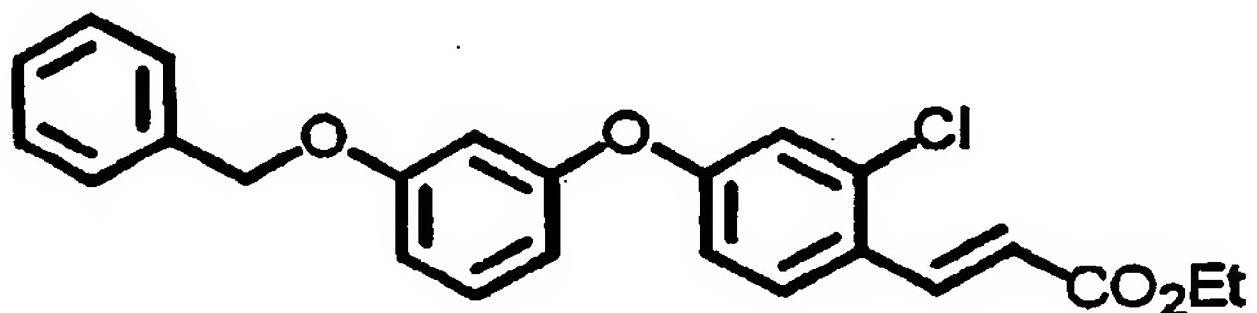
10

3-(トリフルオロメチル) フェニルホウ酸 (1.03g)、2-フルオロ-4-ヒ

ドロキシベンズアルデヒド (760mg) を塩化メチレン (20mL) に溶解し攪拌下、酢酸銅 (985mg)、モレキュラーシーブス 4A (800mg)、トリエチルアミン (3.76mL) を加えた。6 時間後、さらに24時間後酢酸銅を同量追加し、48時間攪拌後不溶物を濾去し濾液を水にあけ酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、5 無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=7：1 後 2：1) にて精製した。目的物 (265mg) を黄色油状物として得た。

<参考例39>

10 4'-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2'-クロロケイヒ酸エチル



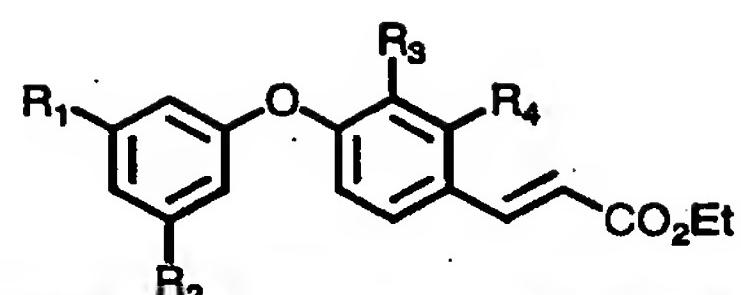
アルゴンガス気流下、0 ℃にてジエチルホスホノ酢酸エチル (4.8mL) のTHF (150mL) 溶液に60%水素化ナトリウム (960mg) を加えて30分攪拌後、参考例1 15 の化合物 (6.73g) のTHF (20mL) 溶液を滴下した。同温にて1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=6：1) にて精製した。目的物 (7.36g) を無色油状物として得た。

20

<参考例40～76>

参考例 2～38の化合物を用い上記39と同様な方法によって表2に示す化合物を合成した。

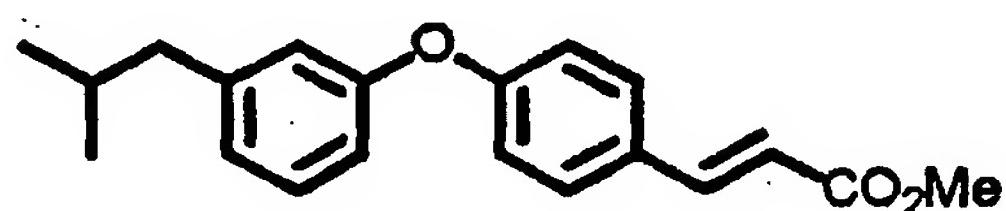
表2



参考例	R1	R2	R3	R4	参考例	R1	R2	R3	R4
40	CF ₃	H	H	H	59	PhCH ₂ O	Cl	H	Cl
41	CF ₃	H	MeO	H	60	PhCH ₂ O	H	H	Br
42	CF ₃	H	H	MeO	61	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃
43	CF ₃	H	Cl	H	62	PhCH ₂ O	H	H	Ph
44	CF ₃	H	H	Cl	63	MeO	CF ₃	H	H
45	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	64	MeO	CF ₃	H	Cl
46	CF ₃	H	CF ₃	H	65	t-Bu	H	H	H
47	CF ₃	H	H	CF ₃	66	MeS	H	H	H
48	CF ₃	CF ₃	H	Cl	67	n-C ₅ H ₁₁	H	H	H
49	CF ₃	Ph(CH ₂) ₂	H	H	68	n-C ₇ H ₁₅	H	H	H
50	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	H	69	t-Pr	t-PrO	H	H
51	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	70	t-Pr	t-PrO	H	Cl
52	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	71	t-Pr	t-Pr	H	Cl
53	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	72	Cl	Cl	H	Cl
54	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	73	PhCH ₂ S	H	H	H
55	PhCH ₂ O	H	H	H	74	PhCH ₂ S	H	H	Cl
56	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	H	75	CF ₃	H	H	F
57	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	Cl	76	Me	H	H	H
58	PhCH ₂ O	H	H	t-Pr					

<参考例77>

4':-(3-イソブチルフェノキシ)ケイヒ酸メチル

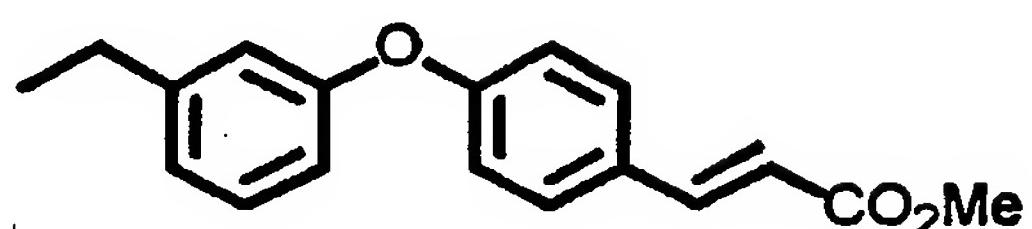


5

3-イソブチルフェノール(451mg)、4'-フルオロケイヒ酸メチル(541mg)
のDMF(10mL)溶液に炭酸カリウム(622mg)を加え140°Cにて8時間加熱攪拌
した。反応液を水にあけ酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、
無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)にて精製した。目的物(278mg)
を黄色油状物として得た。

<参考例78>

4'-(3-エチルフェノキシ)ケイヒ酸メチル

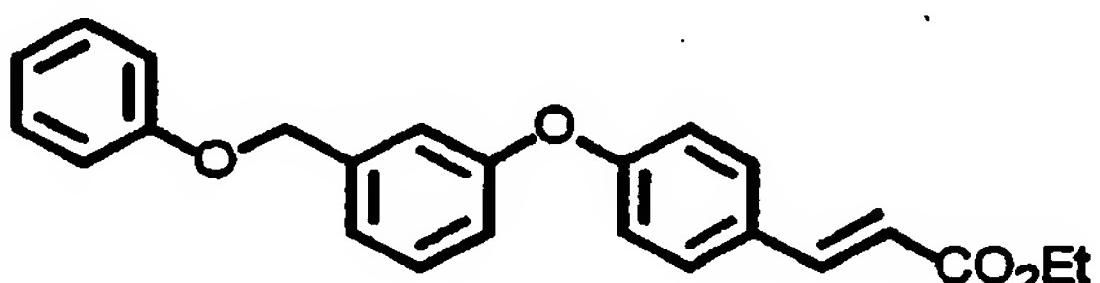


5

3-エチルフェノールと4'-フルオロロケイヒ酸メチルを用い上記参考例77と同様に反応させ目的物を黄色油状物として得た。

<参考例79>

10 4'-[(3-フェノキシメチル) フェノキシ]ケイヒ酸エチル

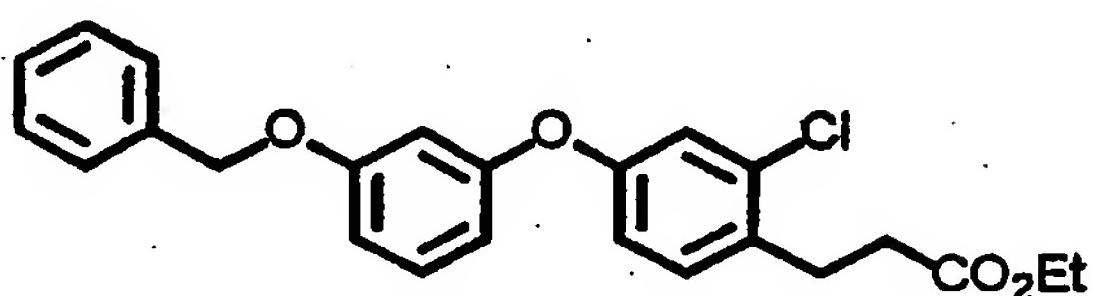


参考例76の化合物 (2.82g) を四塩化炭素 (50mL) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (2.31g) を加え光照射下に加熱攪拌した。24時間後、溶媒を減圧留去し、
 15 残渣を酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) にて精製し、4'-[(3-ブロモメチル) フェノキシ]ケイヒ酸エチル (1.30 g) を黄色油状物として得た。得られたブロモ体 (1.24g) のDMF (25mL) 溶液にフェノール (380mg)、炭酸カリウム (500mg) を加え60°Cにて3時間攪拌した。反応液を水にあけ酢酸エチルにて抽出し、水、
 20 飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1）にて精製した。目的物（1.30g）を無色油状物として得た。

<参考例80>

5 4' - [(3-ベンジルオキシ) フェノキシ] - 2' - クロロジヒドロケイヒ酸エチル

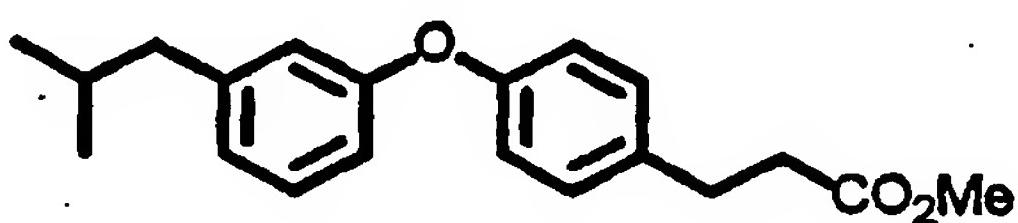


参考例39の化合物（7.36g）をエタノール（100mL）に溶解し0℃にて攪拌下、
10 塩化ビスマス（2.84g）を加えた。水素化ホウ素ナトリウム（2.72g）を3回にわけて加えた後、室温にて3時間攪拌した。反応液に冰水を加え析出する不溶の無機残渣をセライト濾去し、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物（7.40g）を無色油状物として得た（方法A）。

15

<参考例81>

4' - (3-イソブチルフェノキシ) ジヒドロケイヒ酸メチル



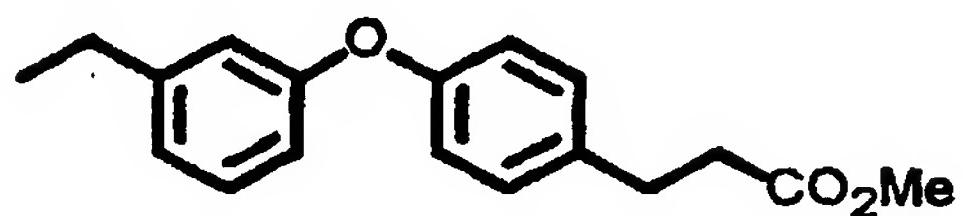
20 参考例77の化合物（278mg）をエタノール（5mL）に溶解し、10% - Pd/C（70.0mg）を加え水素気流下、室温にて2時間攪拌した。触媒を濾去後、減圧濃縮し目的物

を無色油状物として得た（方法B）。

<参考例82>

4'-(3-エチルフェノキシ)ジヒドロケイヒ酸メチル

5

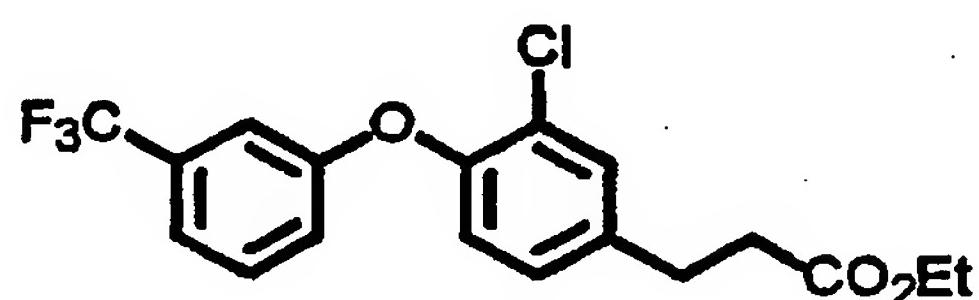


参考例78の化合物を上記参考例81と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

10

<参考例83>

3'-クロロ-4'-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸エチル



15

参考例43の化合物（2.29g）を酢酸エチル（30mL）に溶解し、5% - Pd/C - エチレンジアミン錯体（230mg）を加え水素気流下、室温にて3.5時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、目的物（2.30g）を淡黄色油状物として得た（方法C）。

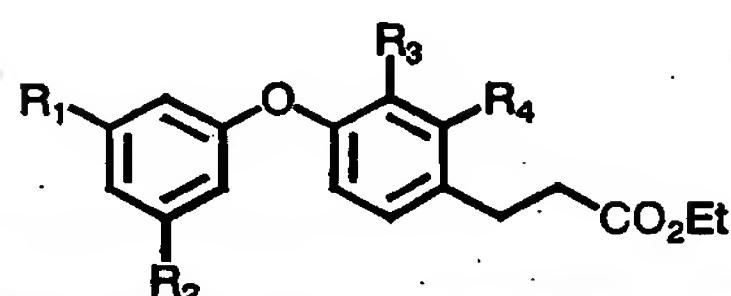
20

<参考例84~118>

参考例40~42、44~65、67~75および79の化合物を用いて上記参考例80~83と

同様な方法によって表3に示す化合物を合成した。

表3

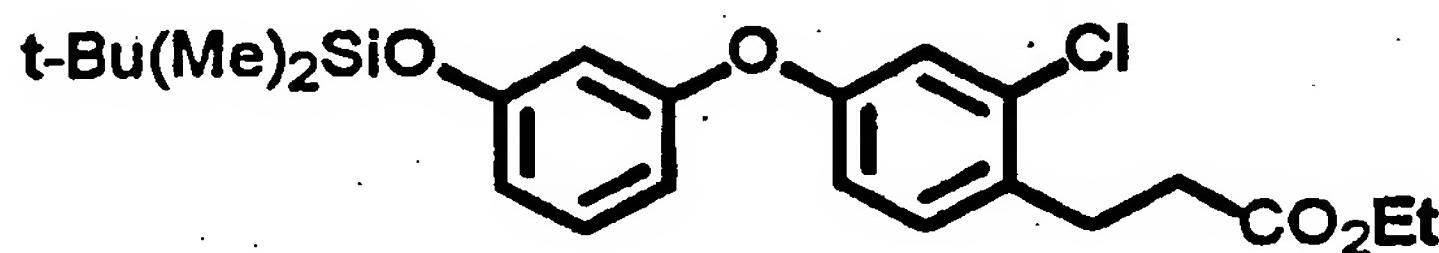


参考例	R1	R2	R3	R4	方法	参考例	R1	R2	R3	R4	方法
84	CF ₃	H	H	H	B	101	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	Cl	A
85	CF ₃	H	MeO	H	B	102	PhCH ₂ O	Cl	H	Cl	A
86	CF ₃	H	H	MeO	B	103	PhCH ₂ O	H	H	Br	A
87	CF ₃	H	H	Cl	C	104	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	A
88	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	C	105	PhCH ₂ O	H	H	Ph	A
89	CF ₃	H	CF ₃	H	B	106	MeO	CF ₃	H	H	A
90	CF ₃	H	H	CF ₃	B	107	MeO	CF ₃	H	Cl	A
91	CF ₃	CF ₃	H	Cl	A	108	t-Bu	H	H	H	B
92	CF ₃	Ph(CH ₂) ₂	H	H	B	109	n-C ₅ H ₁₁	H	H	H	B
93	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	H	B	110	n-C ₇ H ₁₅	H	H	H	B
94	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	A	111	i-Pr	i-PrO	H	H	B
95	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	B	112	i-Pr	i-PrO	H	Cl	C
96	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	A	113	i-Pr	i-Pr	H	Cl	C
97	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	B	114	Cl	Cl	H	Cl	A
98	PhCH ₂ O	H	H	A		115	PhCH ₂ S	H	H	H	A
99	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	H	A	116	PhCH ₂ S	H	H	Cl	A
100	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	A	117	PhOCH ₂	H	H	H	A
						118	CF ₃	H	H	F	B

<参考例119>

4' - [(3 - t - ブチルジメチルシロキシ) フエノキシ] - 2' - クロロージヒ

5 ドロケイヒ酸エチル

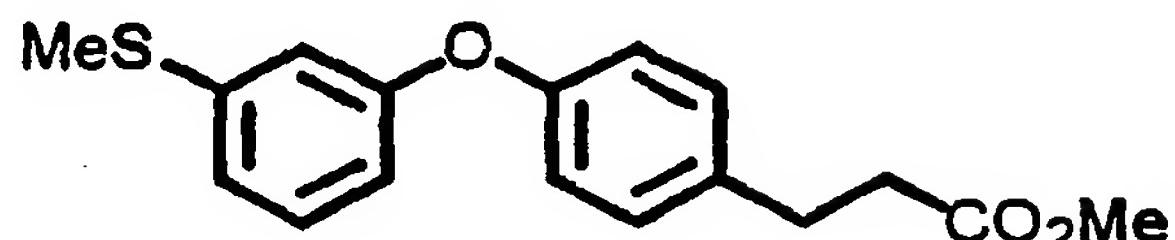


参考例39の化合物を参考例83（方法C）と同様に反応させた後、得られたフェノール体（7.10g）をDMF（80mL）に溶解し、イミダゾール（1.80g）、t - ブチルジメチルクロロシラン（3.98g）を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を水にあけ酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1）にて精製した。目的物（8.86g）を無色油状

物として得た。

<参考例120>

4' - [(3 - メチルチオ) フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸メチル

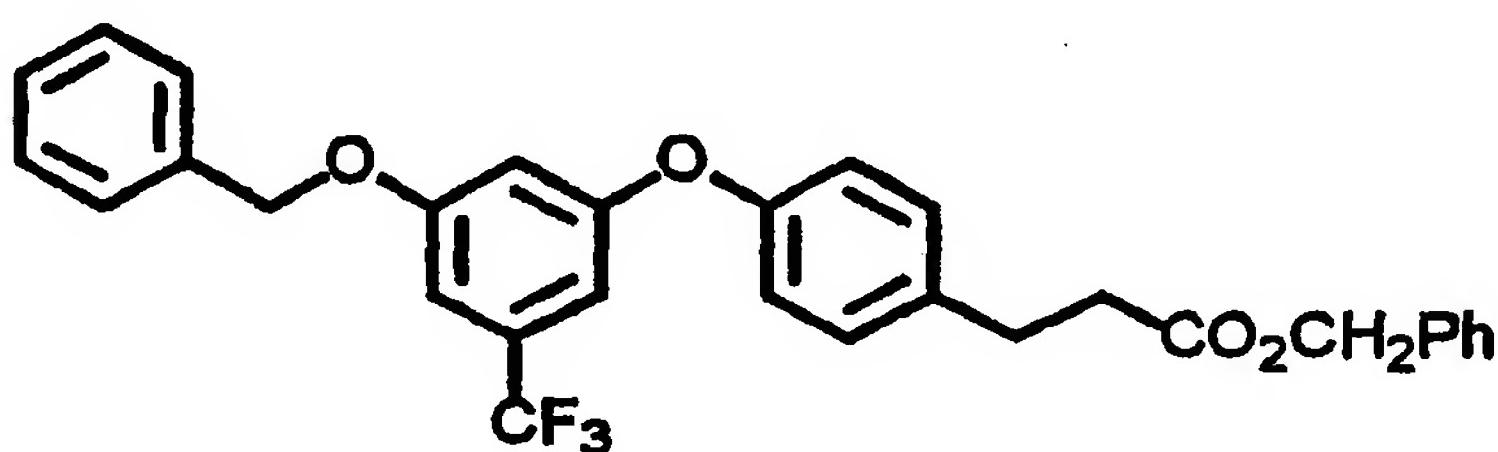


5

アルゴンガス気流下、参考例66の化合物 (4.07g) をメタノール (50mL) に溶解し 10 °Cにて攪拌下に、マグネシウム (1.00g) を加えた。同温にて 3 時間攪拌後、希塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物 (3.70g) を無色油状物として得た。

<参考例121>

4' - [3 - ベンジルオキシ - 5 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸ベンジル

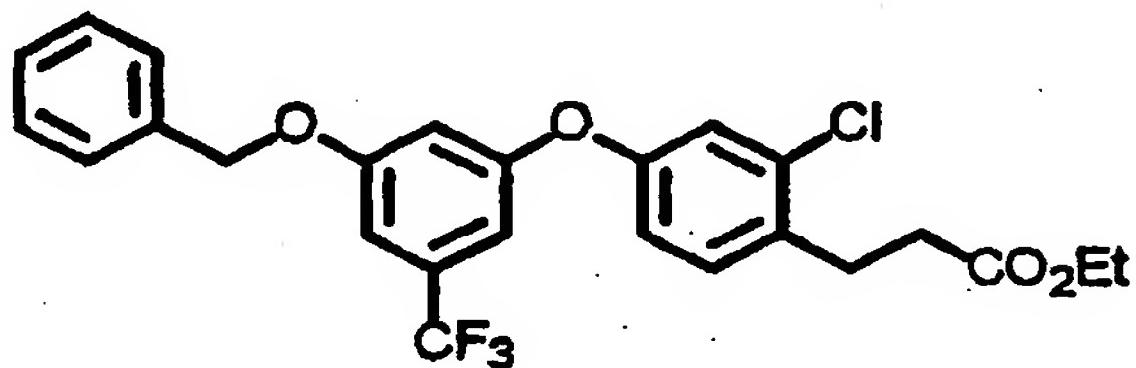


参考例106の化合物 (840mg) を塩化メチレン (20mL) に溶解し 0 °Cにて攪拌下に、1 mol/L - 三臭化ホウ素 - 塩化メチレン溶液 (3.42mL) を滴下し、その後室温

で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、4'-(3-トリフルオロメチル-5-ヒドロキシフェノキシ)ジヒドロケイヒ酸(750mg)を淡褐色粉末として得た。得られた粉末をDMF(50mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.04g)、ベンジルプロミド(0.602mL)を加え室温にて8時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物を褐色油状物として得た。

10 <参考例122>

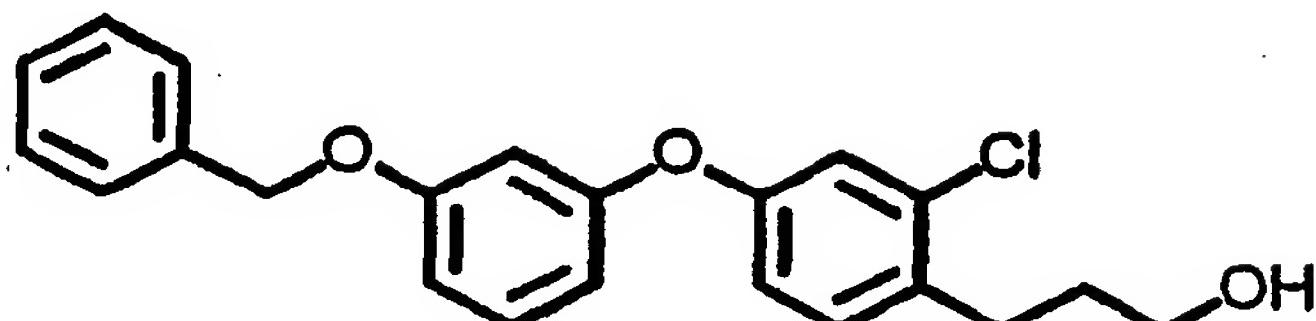
4'-[3-ベンジルオキシー-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2'-クロロジヒドロケイヒ酸エチル



参考例107の化合物を上記参考例121の場合と同様な操作で2'-クロロ-4'-(3-トリフルオロメチル-5-ヒドロキシフェノキシ)ジヒドロケイヒ酸を得た後、このケイヒ酸(1.47g)をエタノール(10mL)に溶解し、0℃にて攪拌下に塩化チオニル(3mL)を滴下した。同温にて2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10:1後6:1)にて精製後、2'-クロロ-4'-(3-トリフルオロメチル-5-ヒドロキシフェノキシ)ジヒドロケイヒ酸エチル(1.38g)を無色油状物として得た。得られたエステルを炭酸カリウム、ベンジルプロミドを用い上記参考例121の場合と同様にしてベンジルエーテル化し、目的物を無色油状物として得た。

<参考例123>

4' - [(3-ベンジルオキシ) フエノキシ] - 2' - クロロジヒドロシンナミル
アルコール



5

参考例80の化合物 (7.40g) をTHF (100mL) に溶解し、0℃にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (500mg) を加えた。10分後、20%NaOH水溶液を加え、析出する不溶の無機残渣をセライト濾去し、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物 (6.37g) を無色油状物として得た。

10

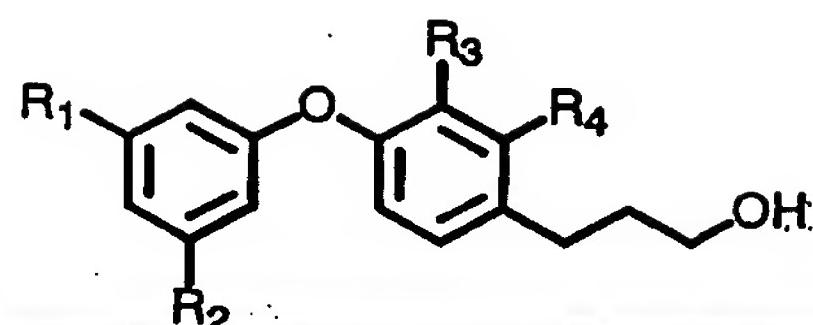
<参考例124～163>

参考例81～105、108～122の化合物を用い、上記参考例123と同様な方法によつて表4に示す化合物を合成した。

15

25

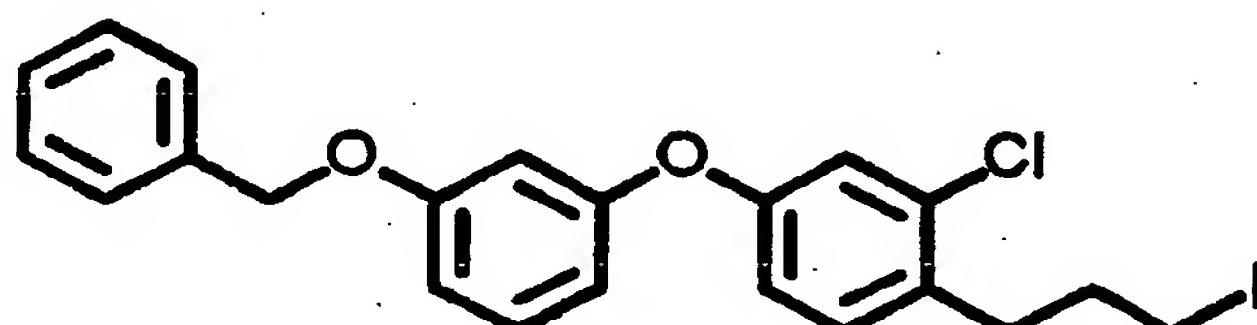
表4



参考例	R1	R2	R3	R4	参考例	R1	R2	R3	R4
124	CF ₃	H	H	H	144	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	Cl
125	CF ₃	H	MeO	H	145	PhCH ₂ O	Cl	H	Cl
126	CF ₃	H	H	MeO	146	PhCH ₂ O	H	H	Br
127	CF ₃	H	Cl	H	147	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃
128	CF ₃	H	H	Cl	148	PhCH ₂ O	H	H	Ph
129	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	149	PhCH ₂ O	CF ₃	H	H
130	CF ₃	H	CF ₃	H	150	PhCH ₂ O	CF ₃	H	Cl
131	CF ₃	H	H	CF ₃	151	t-Bu	H	H	H
132	CF ₃	CF ₃	H	Cl	152	MeS	H	H	H
133	CF ₃	Ph(CH ₂) ₂	H	H	153	n-C ₅ H ₁₁	H	H	H
134	CF ₃	H	H	F	154	n-C ₇ H ₁₅	H	H	H
135	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	H	155	i-Pr	i-PrO	H	H
136	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	156	i-Pr	i-PrO	H	Cl
137	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	157	i-Pr	i-Pr	H	Cl
138	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	158	Cl	Cl	H	Cl
139	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	159	PhCH ₂ S	H	H	H
140	PhCH ₂ O	H	H	H	160	PhCH ₂ S	H	H	Cl
141	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	H	161	Et	H	H	H
142	tBuMe ₂ SiO	H	H	Cl	162	i-Bu	H	H	H
143	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	163	PhOCH ₂	H	H	H

<参考例164>

4' - [(3 - ベンジルオキシ) フエノキシ] - 2' - クロロジヒドロシンナミルヨージド



5

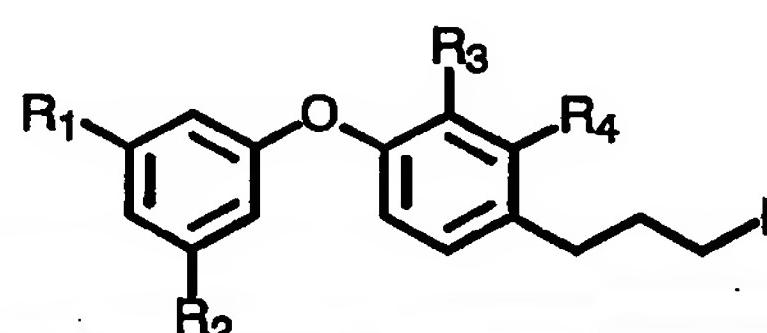
参考例123の化合物 (6.37g) をTHF (150mL) に溶解し、0℃にて攪拌下イミダゾール (2.45g) 、トリフェニルホスフィン (9.44g) 、ヨウ素 (9.14g) を加えた。同温にて1時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)にて精製した。目的物(7.90g)を無色油状物として得た。

<参考例165~204>

5 参考例124~163の化合物を用い、上記参考例164と同様な方法によって表5に示す化合物を合成した。

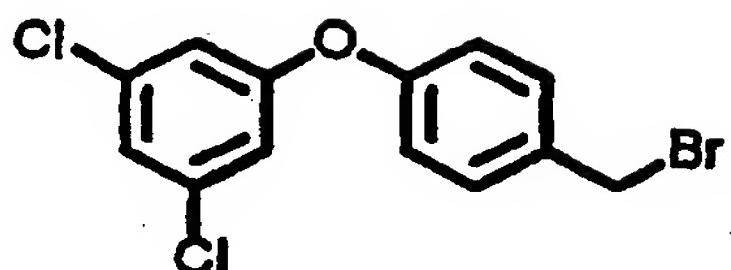
表5



参考例	R1	R2	R3	R4	参考例	R1	R2	R3	R4
165	CF ₃	H	H	H	185	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	Cl
166	CF ₃	H	MeO	H	186	PhCH ₂ O	Cl	H	Cl
167	CF ₃	H	H	MeO	187	PhCH ₂ O	H	H	Br
168	CF ₃	H	Cl	H	188	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃
169	CF ₃	H	H	Cl	189	PhCH ₂ O	H	H	Ph
170	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	190	PhCH ₂ O	CF ₃	H	H
171	CF ₃	H	CF ₃	H	191	PhCH ₂ O	CF ₃	H	Cl
172	CF ₃	H	H	CF ₃	192	t-Bu	H	H	H
173	CF ₃	CF ₃	H	Cl	193	MeS	H	H	H
174	CF ₃	Ph(CH ₂) ₂	H	H	194	n-C ₅ H ₁₁	H	H	H
175	CF ₃	H	H	F	195	n-C ₇ H ₁₅	H	H	H
176	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	H	196	i-Pr	i-PrO	H	H
177	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	197	i-Pr	i-PrO	H	Cl
178	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	198	i-Pr	i-Pr	H	Cl
179	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	199	Cl	Cl	H	Cl
180	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	200	PhCH ₂ S	H	H	H
181	PhCH ₂ O	H	H	H	201	PhCH ₂ S	H	H	Cl
182	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	H	202	Et	H	H	H
183	t-BuMe ₂ SiO	H	H	Cl	203	i-Bu	H	H	H
184	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	204	PhOCH ₂ -	H	H	H

<参考例205>

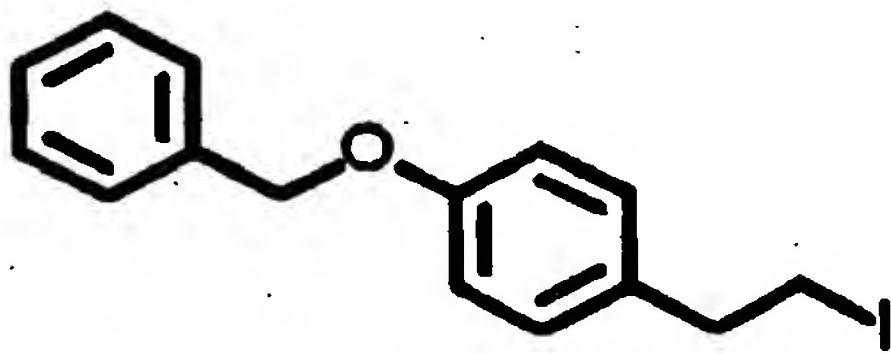
4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)ベンジルブロミド



3, 5-ジクロロフェノールと4-フルオロベンズアルデヒドを用い、参考例1と同様に反応させ4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)ベンズアルデヒドを得た後、水素化アルミニウムリチウムのかわりに水素化ホウ素ナトリウムを用い、参考例123と同様に反応させ4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)ベンジルアルコールを得た。得られたアルコール(2.03g)、四臭化炭素(2.75g)の塩化メチレン(30mL)溶液を0℃にて攪拌下、トリフェニルホスフィン(2.17g)を加えた。0℃にて1時間、室温にて30分攪拌後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)にて精製した。目的物(3.12g)を無色油状物として得た。

<参考例206>

4'-ベンジルオキシフェネチルヨージド



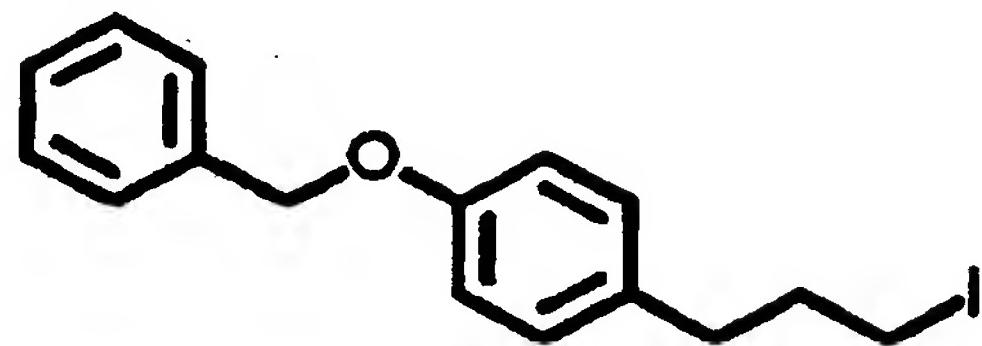
15

4'-(ベンジルオキシ)フェニル酢酸エチルを原料として、参考例123と同様に反応させ4''-ベンジルオキシフェネチルアルコールを得た後、参考例164と同様に反応を行い、目的物を淡黄色油状物として得た。

20

<参考例207>

4'-ベンジルオキシジヒドロシンナミルヨージド

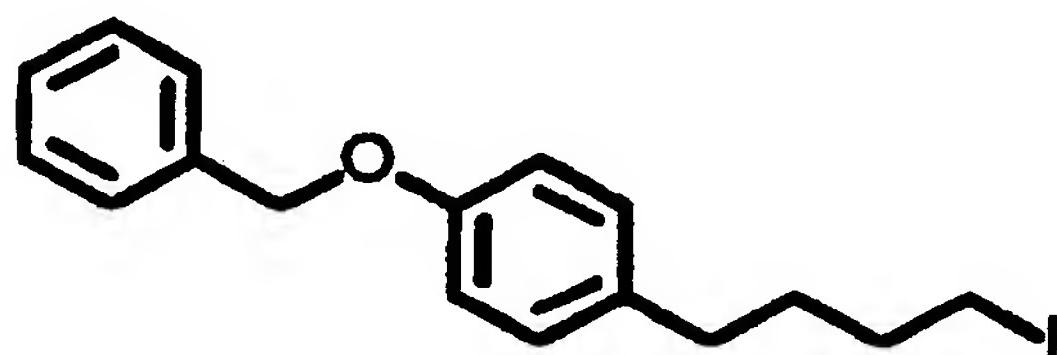


4'-ベンジルオキシジヒドロシンナミルアルコールを用い参考例164と同様に

5 反応させ、目的物を黄色粉末として得た。

<参考例208>

1-ベンジルオキシー 4-ヨードブチルベンゼン

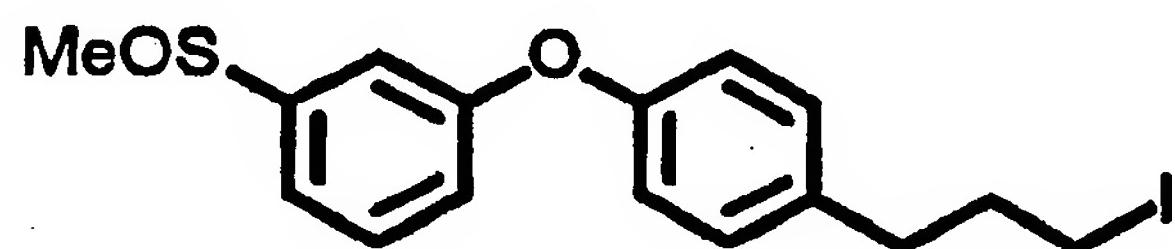


10

4-(4-ベンジルオキシフェニル) 酪酸メチルを原料として、参考例206と同様に反応させ、目的物を無色油状物として得た。

<参考例209>

1-ヨードプロピル-4-[(3-メタンスルフィニル) フェノキシ]ベンゼン

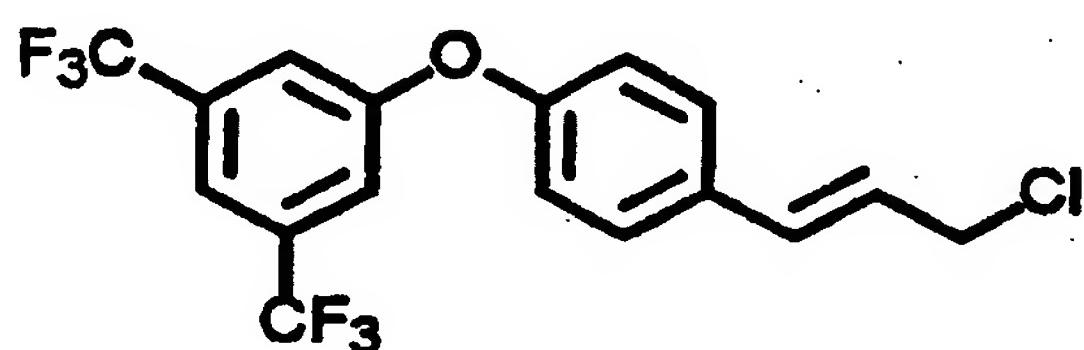


参考例193の化合物 (1.80g) を塩化メチレン (30mL) に溶解し、0℃攪拌下、m-クロロ過安息香酸 (770mg) を少量ずつ加えた。同温にて1時間、室温にて24時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、
5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1後
1:2) にて精製した。目的物 (1.29g) を黄色油状物として得た。

<参考例210>

4' - [(3, 5-ビストリフルオロメチル) フェノキシ]シンナミルクロリド

10



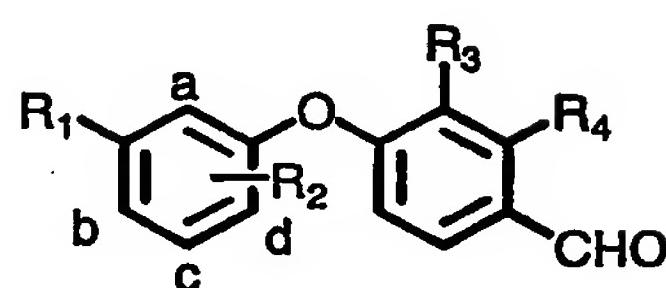
4' - [(3, 5-ビストリフルオロメチル) フェノキシ]ケイヒ酸エチル (500mg)
をTHF (20mL) に溶解し、0℃にて攪拌下、1mol/L-ジイソブチルアルミニウムヒドリドトルエン溶液 (3.0mL) を加えた。同温にて1.5時間攪拌後、2mol/L
15 一水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3:1) にて精製した。
アルコール体 (377mg) を無色油状物として得た。ついで得られたアルコール
20 (296mg) をDMF (5mL) に溶解し、塩化リチウム (35.0mg)、コリジン (0.120mL)、
メタンスルホニルクロリド (0.070mL) を0℃にて加えた。同温にて1時間攪拌後、
反応液を水にあけ酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸
ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20：1）にて精製し目的物（241mg）を無色粉末として得た。

<参考例211-219>

5 参考例1と同様な方法によって合成した。

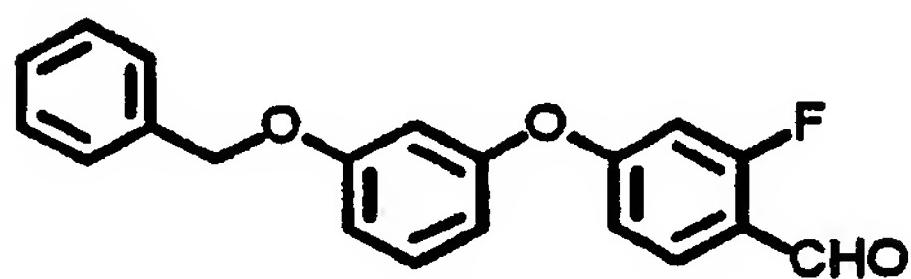
表6



参考例	R1	R2	R3	R4	参考例	R1	R2	R3	R4
211	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	Cl	216	CF ₃	a-Cl	H	H
212	PhCH ₂ O	c-H	H	Me	217	CF ₃	b-Cl	H	H
213	PhCH ₂ O	c-H	H	Et	218	CF ₃	d-Cl	H	H
214	PhCH ₂ O	c-H	H	SMe	219	CF ₃	c-NO ₂	H	H
215	PhO	c-H	H	Cl					

<参考例220>

2-フルオロ-4-[(3-ベンジルオキシ) フェノキシ]ベンズアルデヒド



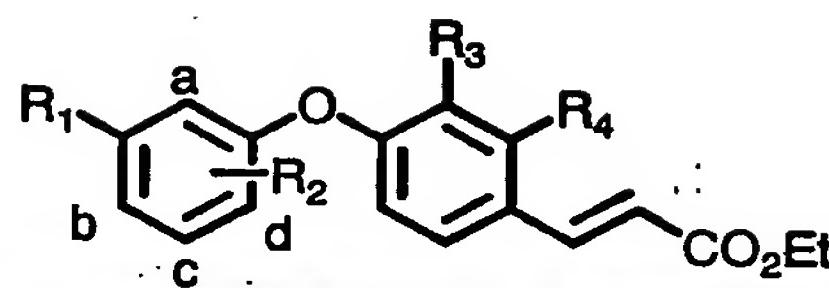
10

3-ベンジルオキシフェニルホウ酸と2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い参考例38と同様な方法によって目的物を無色油状物として得た。

<参考例221-230>

15 参考例211～220を用い、参考例39と同様な方法によって合成した。

表7

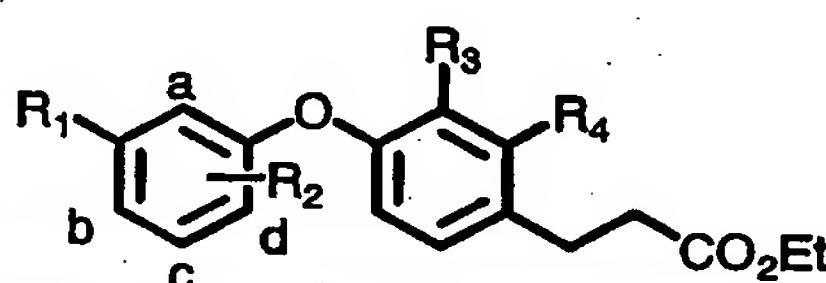


参考例	R1	R2	R3	R4	参考例	R1	R2	R3	R4
221	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	Cl	226	CF ₃	a-Cl	H	H
222	PhCH ₂ O	c-H	H	Me	227	CF ₃	b-Cl	H	H
223	PhCH ₂ O	c-H	H	Et	228	CF ₃	d-Cl	H	H
224	PhCH ₂ O	c-H	H	SMe	229	CF ₃	c-NO ₂	H	H
225	PhO	c-H	H	Cl	230	PhCH ₂ O	c-H	H	F

<参考例231-239>

参考例221～228、230を用いて参考例80～83と同様な方法によって合成した。

表8

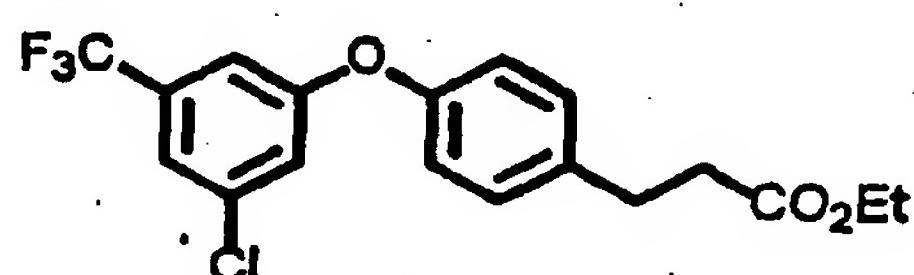


参考例	R1	R2	R3	R4	参考例	R1	R2	R3	R4
231	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	Cl	236	CF ₃	a-Cl	H	H
232	PhCH ₂ O	c-H	H	Me	237	CF ₃	b-Cl	H	H
233	PhCH ₂ O	c-H	H	Et	238	CF ₃	d-Cl	H	H
234	PhCH ₂ O	c-H	H	SMe	239	PhCH ₂ O	c-H	H	F
235	PhO	c-H	H	Cl					

5

<参考例240>

4'-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸エチル



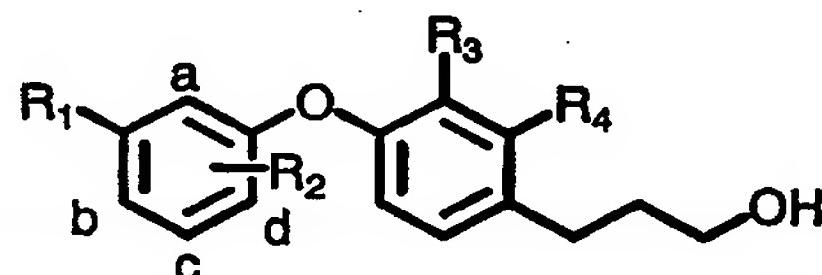
- 10 参考例229の化合物を用い参考例81と同様な方法で反応させ、4'-[3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸エチルを得た後、この

化合物 (1.27g) のMeCN (15mL) 溶液を、塩化銅 (725mg) 、tBuONO (0.51mL) の MeCN (40mL) 溶液に加えた。室温にて3時間攪拌後、水を加え酢酸エチルにて抽出し、水洗後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20:1) にて精製後、目的物 (1.10g) を淡黄色油状物として得た。

<参考例241～250>

参考例231～240の化合物を用い、参考例123と同様な方法で合成した。

表9

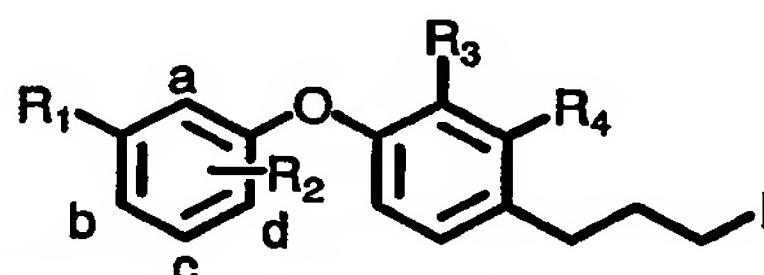


参考例	R1	R2	R3	R4	参考例	R1	R2	R3	R4
241	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	Cl	246	CF ₃	a-Cl	H	H
242	PhCH ₂ O	c-H	H	Me	247	CF ₃	b-Cl	H	H
243	PhCH ₂ O	c-H	H	Et	248	CF ₃	d-Cl	H	H
244	PhCH ₂ O	c-H	H	SMe	249	CF ₃	c-Cl	H	H
245	PhO	c-H	H	Cl	250	PhCH ₂ O	c-H	H	F

10 <参考例251～260>

参考例241～250の化合物を用い、参考例164と同様な方法で合成した。

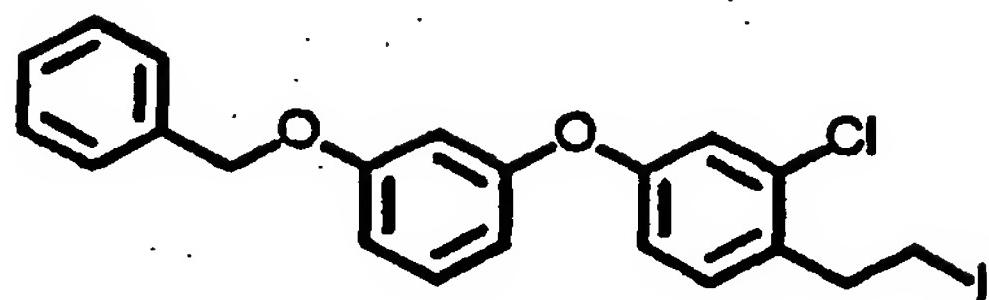
表10



参考例	R1	R2	R3	R4	参考例	R1	R2	R3	R4
251	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	Cl	256	CF ₃	a-Cl	H	H
252	PhCH ₂ O	c-H	H	Me	257	CF ₃	b-Cl	H	H
253	PhCH ₂ O	c-H	H	Et	258	CF ₃	d-Cl	H	H
254	PhCH ₂ O	c-H	H	SMe	259	CF ₃	c-Cl	H	H
255	PhO	c-H	H	Cl	260	PhCH ₂ O	c-H	H	F

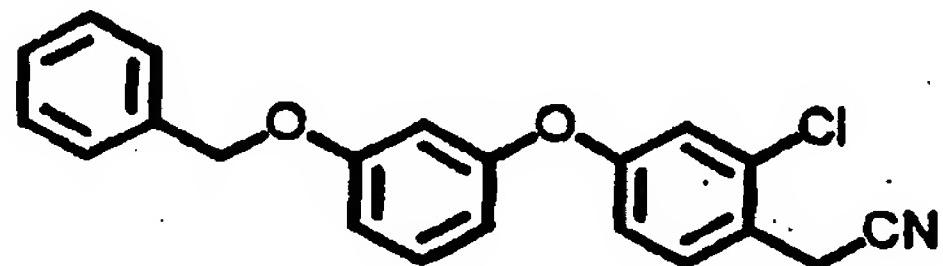
<参考例261>

4' - [(3-ベンジルオキシ) フェノキシ] - 2' - クロロフェニルヨージド



5 <参考例261-1>

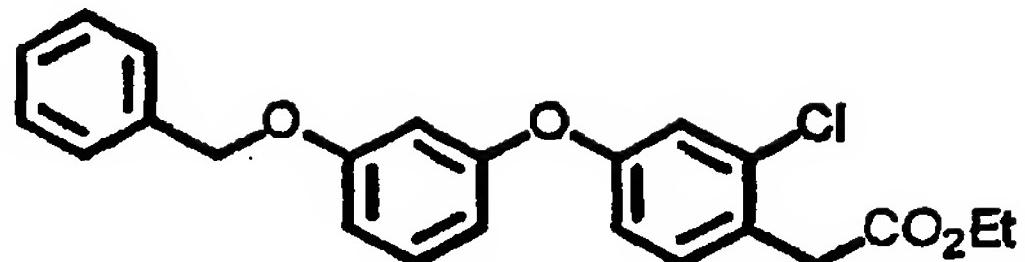
4' - [(3-ベンジルオキシ) フェノキシ] - 2' - クロロベンジルシアニド



参考例 1 の化合物を用い参考例205と同様に反応させ、4 - [(3-ベンジルオキシ) フェノキシ] - 2 - クロロベンジルプロミドを無色油状物として得た後、このプロミド (1.38g) のDMSO (10mL) 溶液をKCN (245mg) の(水2mL、DM 10 S O 5 mL) 溶液に90°Cにて滴下し、10分間攪拌後、室温にてさらに30分攪拌した。冰水を加えた後、酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、目的物 (1.02g) を無色油状物として得た。

<参考例261-2>

4' - [(3-ベンジルオキシ) フェノキシ] - 2' - クロロフェニル酢酸エチル



参考例261-1の化合物（1.02g）、水酸化カリウム（819mg）、水（2mL）エタノール（30mL）溶液を12時間加熱還流した後、塩酸にて酸性とし酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮後、エタノール（10mL）に溶解し、塩化チオニル（1.0mL）を加え、室温にて1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）にて精製し、目的物（1.01g）を無色油状物として得た。

10

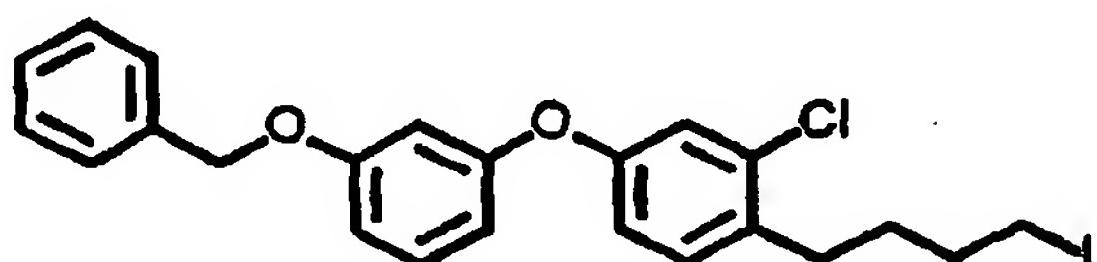
<参考例261-3>

4' - [(3-ベンジルオキシ) フェノキシ] - 2' - クロロフェネチルヨージド

参考例251-2の化合物を用い参考例123と同様な方法によってアルコール体を得た後、このアルコール体を用い参考例164と同様な方法によって目的物を黄色油状物として得た。

<参考例262>

4 - [(3 - ベンジルオキシ) フェノキシ] - 2 - クロロ - 1 - ヨードブチルベンゼン

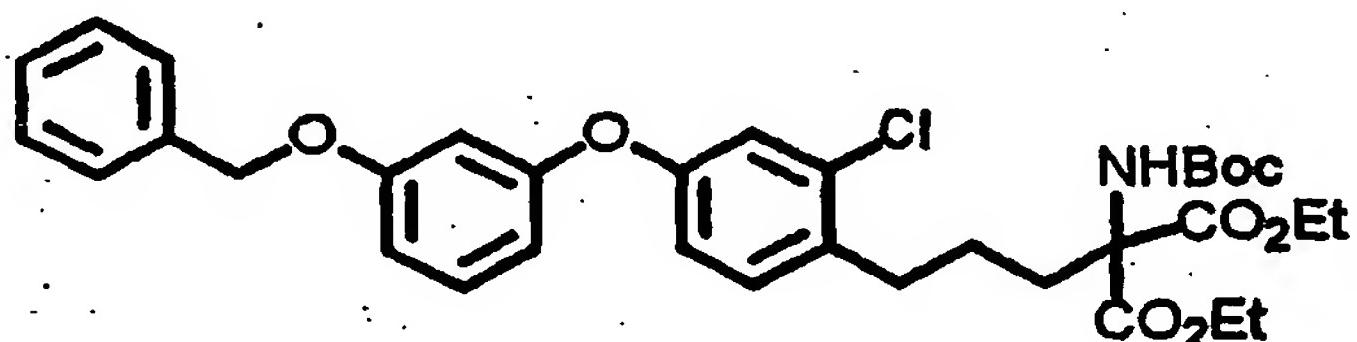


20

参考例164の化合物を用い、参考例261と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

<実施例1>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェノキシ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 2 - エトキシカルボニルペントタン酸エチル



アルゴン気流下、2 - t - プトキシカルボニルアミノマロン酸ジエチル
 10 (3.60mL) の THF (130mL) 、 DMF (20mL) 溶液に、室温にてナトリウム - t - プトキシド (1.40g) を加えた。80°Cにて30分攪拌した後室温にもどし、参考例 164 (6.22g) の THF (20mL) 溶液を滴下した。その後、5時間加熱還流し、水
 水に反応液をあけ酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマ
 15 トグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製した。目的物 (6.84g)
 を無色油状物として得た。

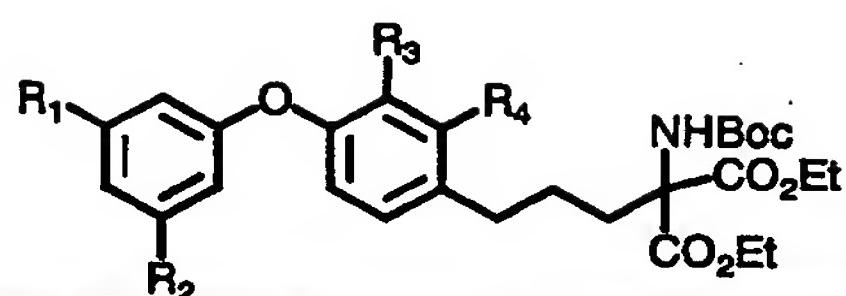
FABMS : 626 ($[M+H]^+$)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.30 (6H, m), 1.42 (9H, s), 1.57 (2H, br s),
 2.37 (2H, br), 2.70 (2H, t, J=7.8Hz), 4.19-4.29 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.95 (1H,
 20 bs), 6.57-6.62 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz),
 6.98 (1H, d, J=2.4Hz), 7.13 (1H, d, J=8.3Hz), 7.23 (1H, t, J=8.3Hz), 7.33-
 7.43 (5H, m)。

<実施例 2～42>

参考例165～204および209の化合物を用い、上記実施例1と同様な方法によって表11に示す化合物を合成した。

表11

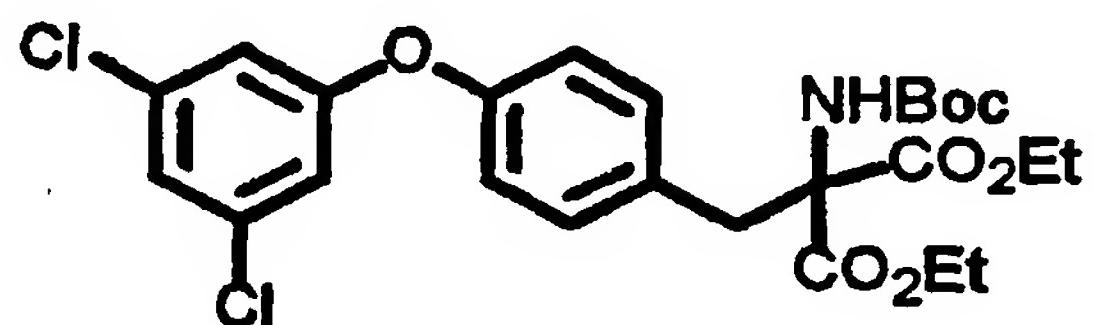


実施例	R1	R2	R3	R4	性状	收率 (%)
2	CF ₃	H	H	H	無色油状物	100
3	CF ₃	H	MeO	H	無色油状物	100
4	CF ₃	H	H	MeO	無色油状物	100
5	CF ₃	H	Cl	H	無色油状物	100
6	CF ₃	H	H	Cl	無色油状物	100
7	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	無色油状物	100
8	CF ₃	H	CF ₃	H	無色油状物	100
9	CF ₃	H	H	CF ₃	無色油状物	92
10	CF ₃	CF ₃	H	Cl	無色油状物	89
11	CF ₃	Ph(CH ₂) ₂	H	H	無色油状物	97
12	CF ₃	H	H	F	無色油状物	100
13	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	H	無色油状物	95
14	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	無色油状物	83
15	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	無色油状物	90
16	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	無色油状物	98
17	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	無色油状物	100
18	PhCH ₂ O	H	H	H	無色油状物	95
19	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	H	無色油状物	-
20	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	Cl	無色油状物	-
21	PhCH ₂ O	Cl	H	Cl	無色油状物	100
22	PhCH ₂ O	H	H	Br	無色油状物	100
23	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	無色油状物	100
24	PhCH ₂ O	H	H	Ph	無色油状物	-
25	PhCH ₂ O	CF ₃	H	H	無色油状物	99
26	PhCH ₂ O	CF ₃	H	Cl	無色油状物	91
27	t-Bu	H	H	H	無色油状物	64
28	MeS	H	H	H	無色油状物	83
29	n-C ₅ H ₁₁	H	H	H	無色油状物	86
30	n-C ₇ H ₁₅	H	H	H	無色油状物	88
31	i-Pr	i-PrO	H	H	無色油状物	95
32	i-Pr	i-PrO	H	Cl	無色油状物	100
33	i-Pr	i-Pr	H	Cl	無色油状物	66
34	Cl	Cl	H	Cl	無色油状物	74
35	PhCH ₂ S	H	H	H	無色油状物	-
36	PhCH ₂ S	H	H	Cl	無色油状物	-
37	Et	H	H	H	無色油状物	100
38	i-Bu	H	H	H	無色油状物	76
39	MeSO	H	H	H	無色油状物	100
40	t-BuMe ₂ SiO	H	H	Cl	無色油状物	82
41	PhOCH ₂	H	H	H	無色油状物	100
42	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	無色油状物	-

-は次工程とあわせて表12に示す。

<実施例43>

2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 2 - エトキシカルボニル - 3 - [4 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) フェニル] プロピオン酸エチル



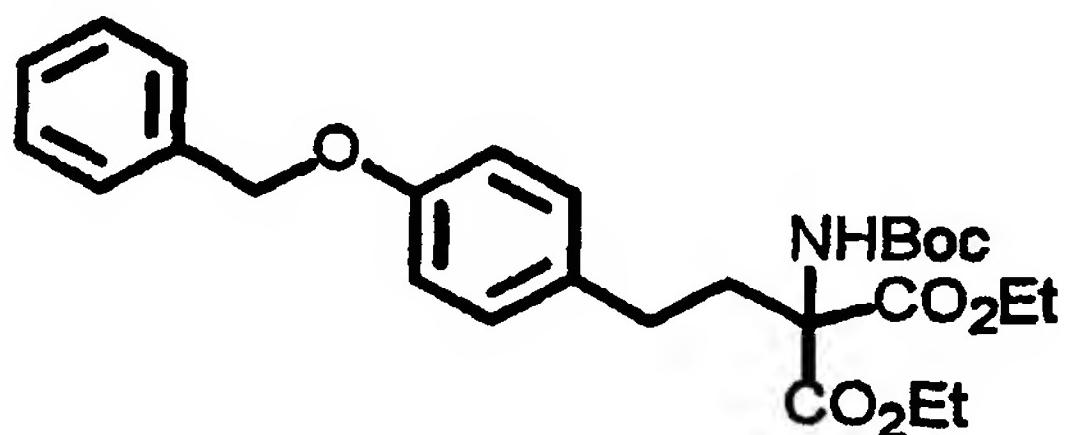
5

参考例205の化合物を用い実施例1と同様に反応させ、目的物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.28 (6H, t, J=7.3Hz), 1.47 (9H, br s), 3.62 (2H, br s), 4.19-4.31 (4H, m), 5.79 (1H, br s), 6.85 (2H, d, J=2.0Hz), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.04-7.08 (3H, m)。

<実施例44>

4 - [(4 - ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 2 - エトキシカルボニル酪酸エチル



15

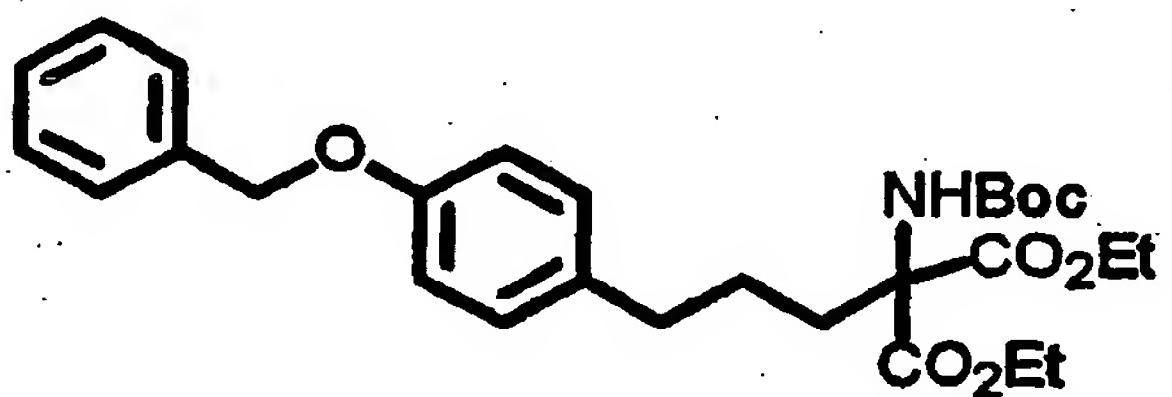
参考例206の化合物を用い実施例1と同様に反応させ、目的物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.23 (6H, t, J=7.3Hz), 1.44 (9H, s), 2.44-2.48 (2H, m),

2.60(2H, br s), 4.13-4.31(4H, m), 5.04(2H, s), 5.99(1H, br s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.07(2H, d, J=8.3Hz), 7.29-7.44(5H, m)。

<実施例45>

5 5-[(4-ベンジルオキシ) フェニル]-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニルペントタン酸エチル



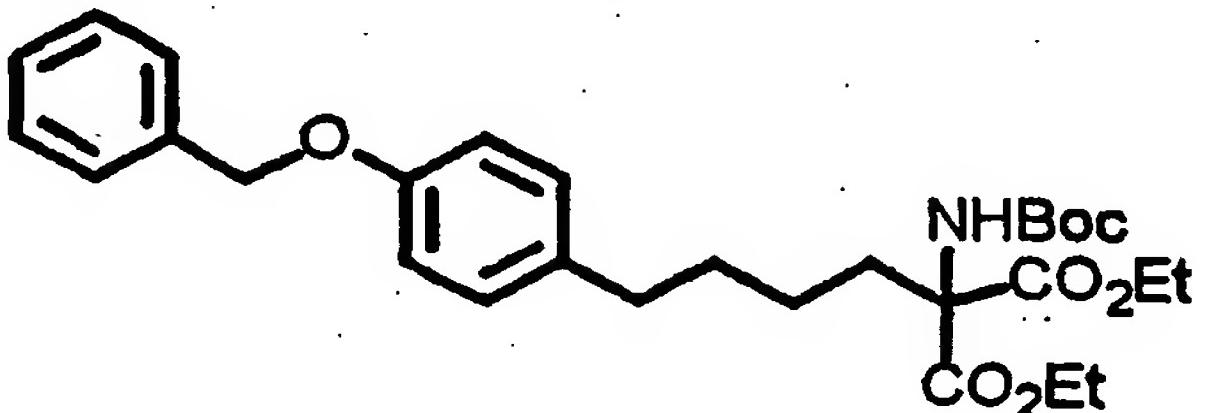
参考例207の化合物を用い実施例1と同様に反応させ、目的物を淡黄色油状物と

10 して得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.22(6H, t, J=7.1Hz), 1.42(9H, s), 1.44-1.47(2H, m), 2.31(2H, br s), 2.57(2H, t, J=7.6Hz), 4.11-4.27(4H, m), 5.03(2H, s), 5.92(1H, br s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, d, J=8.8Hz), 7.29-7.43(5H, m)。

<実施例46>

6-[(4-ベンジルオキシ) フェニル]-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニルヘキサン酸エチル

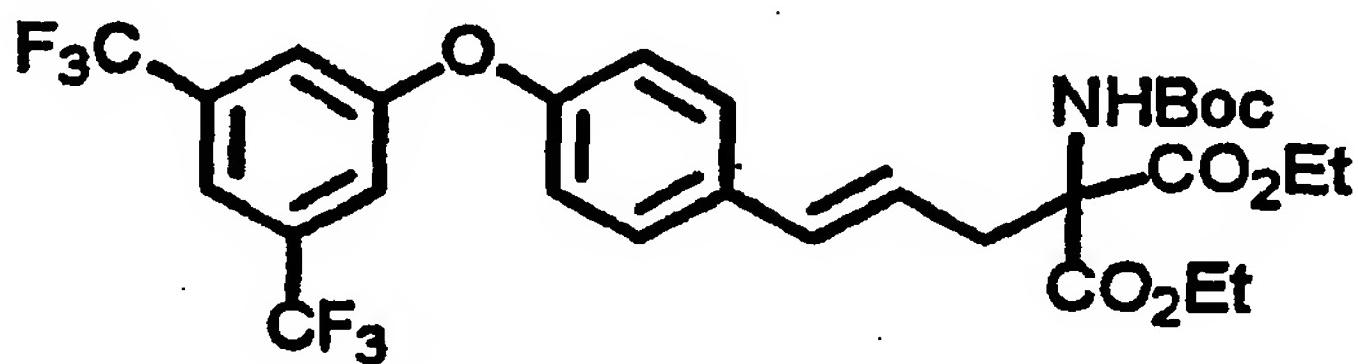


参考例208の化合物を用い実施例1と同様に反応させ、目的物を無色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.16-1.24(2H, m), 1.23(6H, t, J=7.1Hz), 1.42(9H, s), 1.56-1.63(2H, m), 2.30(2H, br), 2.54(2H, t, J=7.8Hz), 4.16-4.29(4H, m),
5 5.03(2H, s), 5.92(1H, br s), 6.88(2H, d, J=8.3Hz), 7.06(2H, d, J=8.3Hz),
7.32-7.44(5H, m)。

<実施例47>

5-[4-(3,5-ビストリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]-2-t
10 -ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニル-4-ペンテン酸エチル

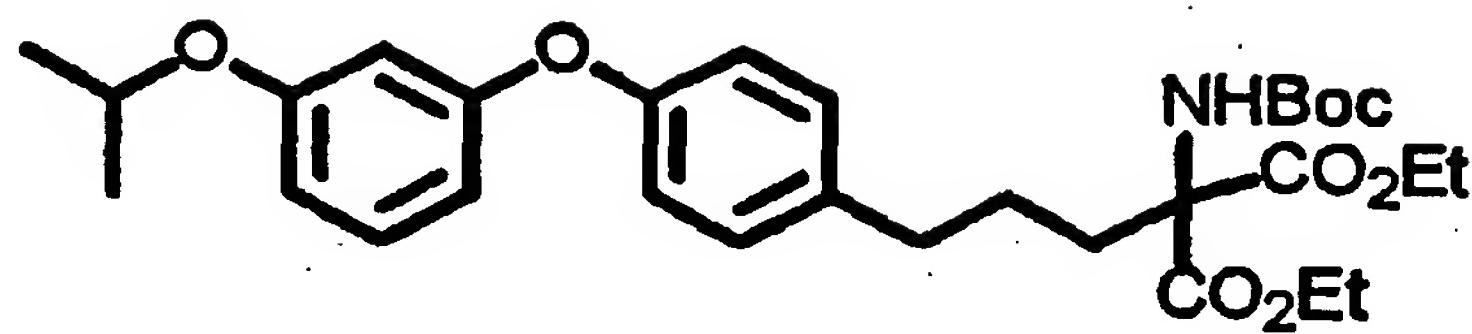


参考例210の化合物を用い実施例1と同様に反応させ、目的物を無色油状物として得た。

15 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.27(6H, t, J=7.0Hz), 1.44(9H, s), 3.20(2H, d, J=7.0Hz), 4.20-4.32(4H, m), 5.97(1H, br s), 6.02(1H, dt, J=15.9, 7.0Hz), 6.45(1H, d, J=15.9Hz), 6.98(2H, d, J=8.5Hz), 7.36(2H, d, J=8.5Hz), 7.38(2H, s), 7.57(1H, s)。

20 <実施例48>

2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニル-5-[4-(3-イソプロポキシフェノキシ)フェニル]ペンタン酸エチル

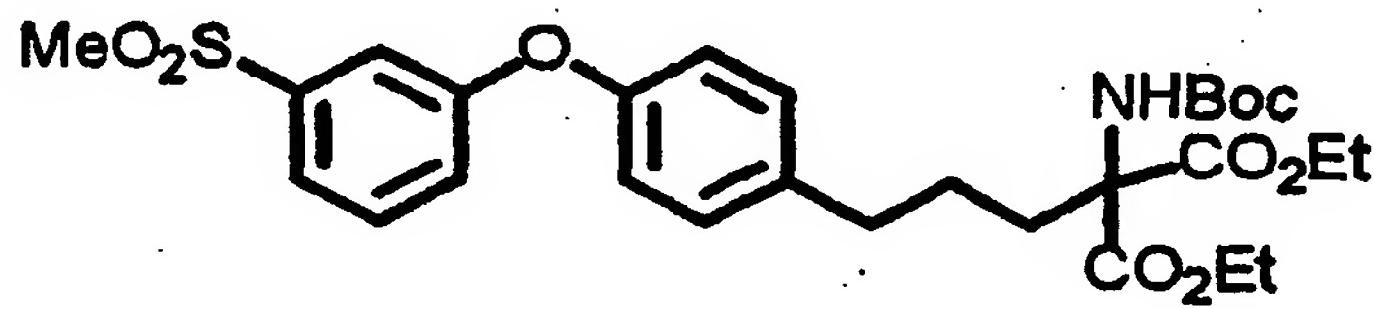


実施例18の化合物を参考例81と同様に接触還元し、得られたフェノール体 (850mg) をDMF (20mL) に溶解後、2-ヨードプロパン (0.2mL) 、炭酸カリウム (500mg) を加え60°Cにて4時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4:1) にて精製した。目的物 (760mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.23 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.31 (6H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 1.42 (9H, s), 1.45-1.52 (2H, m), 2.34 (2H, br), 2.61 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.17-4.27 (4H, m), 4.50 (1H, heptet, 5.9Hz), 5.94 (1H, br s), 6.50-6.53 (2H, m), 6.59-6.62 (1H, m), 6.92 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$)。

<実施例49>

15 2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニル-5-[4-(3-メタンスルホニルフェノキシ)フェニル]ペンタン酸エチル



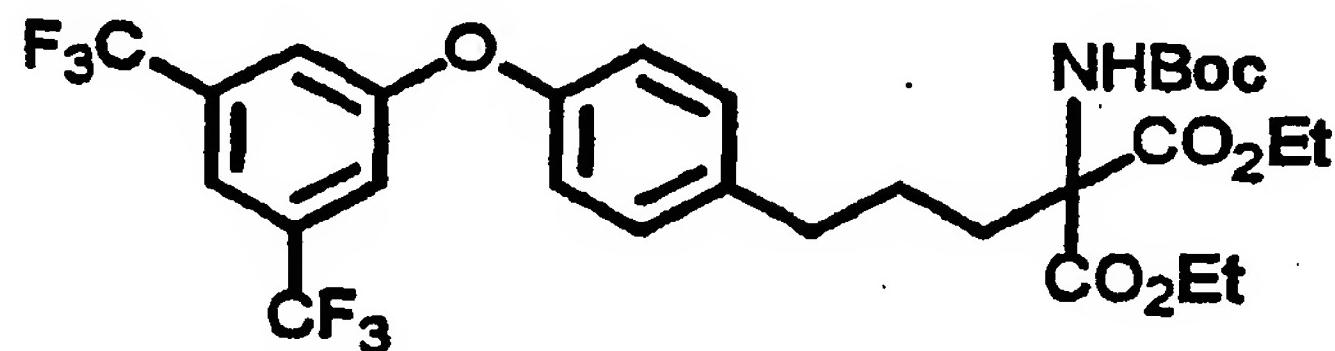
実施例28の化合物 (1.00g) を塩化メチレン (30mL) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (610mg) を加え室温にて6時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで

抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1）にて精製した。目的物（610mg）を無色油状物として得た。

5 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.24(6H, t, J=7.3Hz), 1.42(9H, s), 1.47-1.56(2H, m), 2.34(2H, br), 2.64(2H, t, J=7.8Hz), 3.04(3H, s), 4.18-4.26(4H, m), 5.95(1H, br), 6.95(2H, d, J=8.8Hz), 7.17(2H, t, J=8.8Hz), 7.20-7.30(3H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.62(1H, d, J=8.8Hz)。

10 <実施例50>

5-[4-(3、5-ビストリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニルペニンタン酸エチル

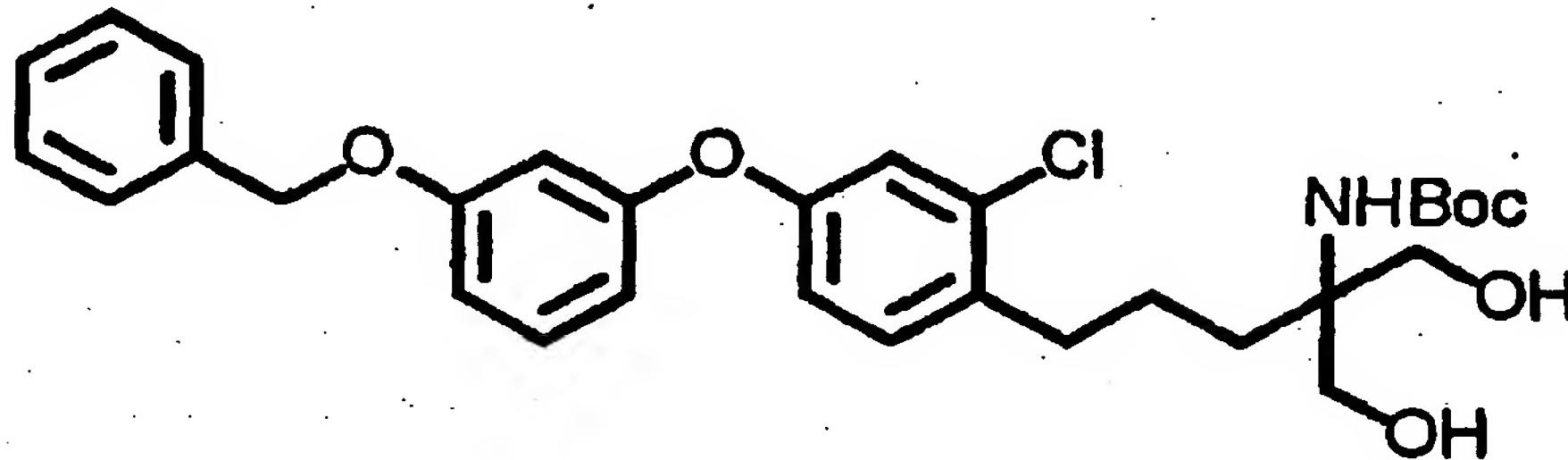


15 実施例44の化合物を参考例81と同様に接触還元し、得られたフェノール体を3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルホウ酸と参考例38と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

1 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.24(6H, t, J=7.3Hz), 1.43(9H, s), 1.47-1.58(4H, m), 2.36(2H, br s), 2.66(2H, t, J=7.3Hz), 4.18-4.26(4H, m), 5.96(1H, br s), 6.96(2H, d, J=8.3Hz), 7.20(2H, d, J=8.3Hz), 7.36(2H, s), 7.55(1H, s)。

<実施例51>

2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]プロピル
-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3-プロパンジオール



5 実施例1の化合物(6.84g)をTHF(150mL)に溶解し、0℃にて攪拌下水素化ホウ素リチウム(960mg)を加えた。引き続きエタノール(10mL)を加え、室温まで徐々に昇温しながら8時間攪拌した後、反応液に氷水を加え有機溶媒を減圧留去した。残渣に10%クエン酸水溶液を加えpH3とした後、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1)にて精製し、目的物(3.50g)を無色粘性油状物として得た。

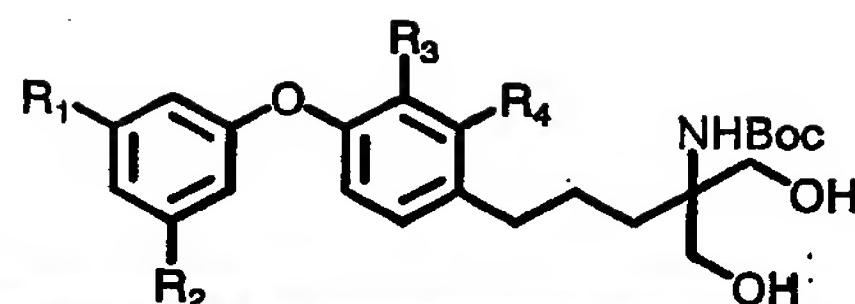
FABMS: 542([M+H]⁺)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.43(9H, s), 1.66(4H, br s), 2.69(2H, t, J=6.8Hz), 3.40(2H, br), 3.60(2H, dd, J=11.3, 5.9Hz), 3.84(2H, dd, J=11.3, 3.8Hz), 4.92(1H, br s), 5.03(2H, s), 6.59-6.62(2H, m), 6.75(1H, dd, J=8.3, 2.5Hz), 6.84(1H, dd, J=8.3, 2.5Hz), 7.00(1H, d, J=2.5Hz), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, t, J=8.3Hz), 7.31-7.43(5H, m)。

<実施例52～95>

20 実施例2～42および48～50の化合物を用い、上記実施例51と同様な方法によつて表12に示す化合物を合成した。

表12

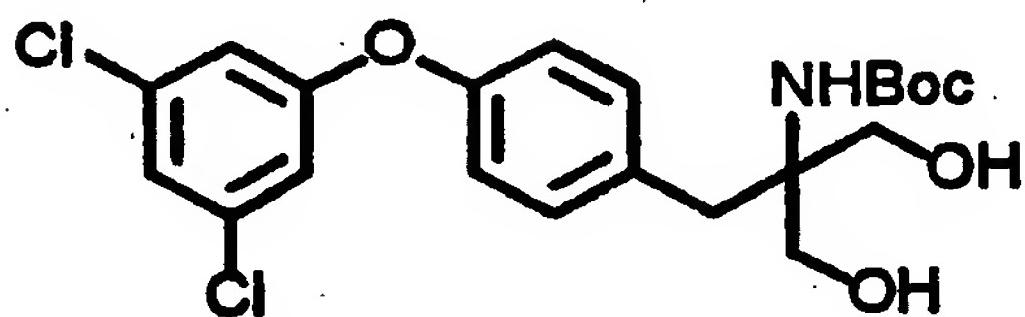


実施例	R1	R2	R3	R4	性状	収率 (%)
52	CF ₃	H	H	H	無色油状物	71
53	CF ₃	H	MeO	H	無色油状物	76
54	CF ₃	H	H	MeO	無色油状物	45
55	CF ₃	H	Cl	H	無色油状物	58
56	CF ₃	H	H	Cl	無色油状物	68
57	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	無色油状物	64
58	CF ₃	H	CF ₃	H	無色油状物	68
59	CF ₃	H	H	CF ₃	無色油状物	41
60	CF ₃	CF ₃	H	Cl	無色油状物	77
61	CF ₃	Ph(CH ₂) ₂	H	H	無色油状物	80
62	CF ₃	H	H	F	無色油状物	63
63	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	H	無色油状物	71
64	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	無色油状物	84
65	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	無色油状物	72
66	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	無色油状物	61
67	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	無色油状物	54
68	PhCH ₂ O	H	H	H	無色油状物	76
69	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	H	無色油状物	(45)
70	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	Cl	無色油状物	(17)
71	PhCH ₂ O	Cl	H	Cl	無色油状物	61
72	PhCH ₂ O	H	H	Br	無色油状物	61
73	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	無色油状物	83
74	PhCH ₂ O	H	H	Ph	無色油状物	(50)
75	PhCH ₂ O	CF ₃	H	H	無色油状物	83
76	PhCH ₂ O	CF ₃	H	Cl	無色油状物	67
77	t-Bu	H	H	H	無色油状物	78
78	MeS	H	H	H	無色粉末	56
79	n-C ₅ H ₁₁	H	H	H	無色油状物	98
80	n-C ₇ H ₁₅	H	H	H	無色油状物	90
81	i-Pr	i-PrO	H	H	無色油状物	72
82	i-Pr	i-PrO	H	Cl	無色油状物	82
83	i-Pr	i-Pr	H	Cl	無色油状物	33
84	Cl	Cl	H	Cl	無色油状物	79
85	PhCH ₂ S	H	H	H	無色油状物	(20)
86	PhCH ₂ S	H	H	Cl	無色油状物	(11)
87	Et	H	H	H	無色油状物	76
88	i-Bu	H	H	H	無色油状物	92
89	MeSO	H	H	H	無色油状物	67
90	MeSO ₂	H	H	H	無色アモルファス	78
91	i-PrO	H	H	H	無色油状物	89
92	tBuMe ₂ SiO	H	H	Cl	無色油状物	68
93	CF ₃	CF ₃	H	H	無色油状物	72
94	PhOCH ₂	H	H	H	無色油状物	64
95	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	無色油状物	(62)

() は前工程からの通算収率を示す。

<実施例96>

2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 2 - [4 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) ベンジル] - 1, 3 - プロパンジオール



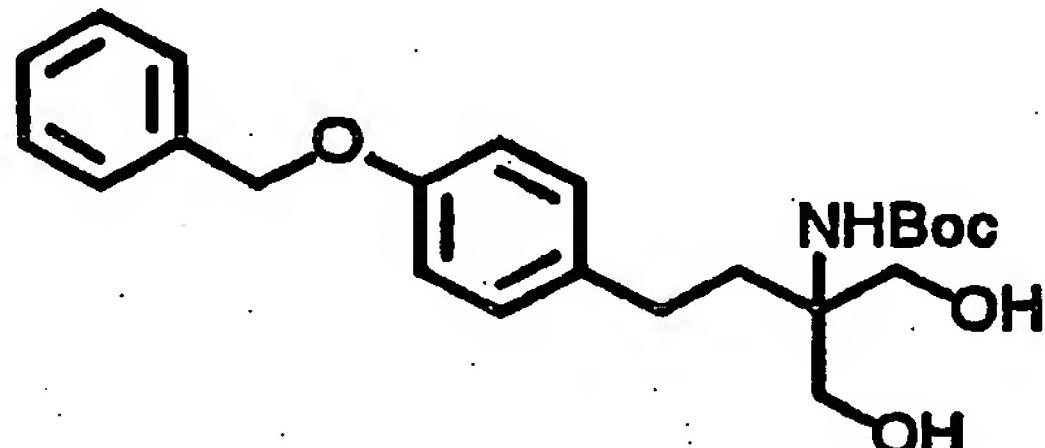
5

実施例43の化合物を用い実施例51と同様に反応させ、目的物を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.94 (2H, s), 3.60 (2H, d, J=11.7Hz), 3.75 (2H, d, J=11.7Hz), 4.93 (1H, br s), 6.87 (2H, d, J=2.0Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.08 (1H, t, J=2.0Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz)。

<実施例97>

2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エチル - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 1, 3 - プロパンジオール



15

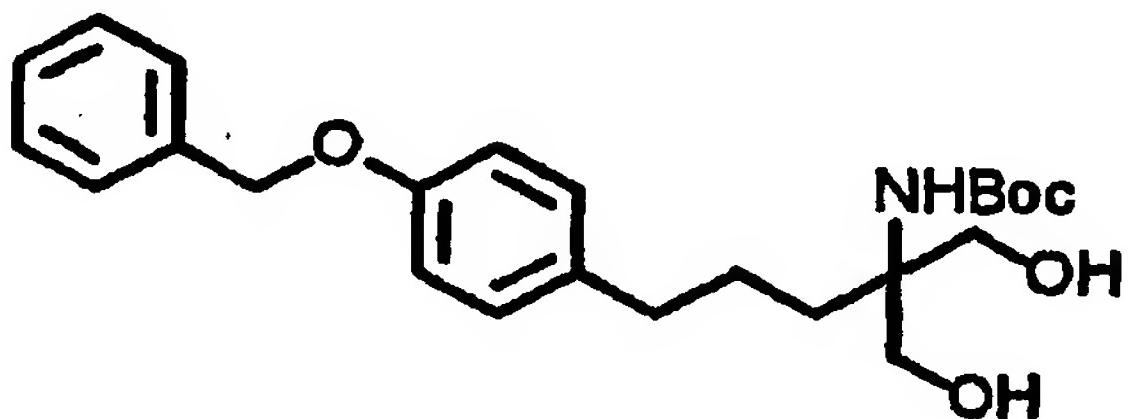
実施例44の化合物を用い実施例51と同様に反応させ、目的物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 1.83-1.88 (2H, m), 2.54-2.59 (2H, m),

3.39(2H, br s), 3.64(2H, d, J=11.2Hz), 3.88(2H, d, J=11.2Hz), 5.01(1H, br s),
5.03(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.3Hz), 7.10(2H, d, J=8.3Hz), 7.30-7.44(5H, m)。

<実施例98>

5 2-[(4-ベンジルオキシ) フェニル] プロピル-2-t-ブトキカルボニルアミノ-1, 3-プロパンジオール

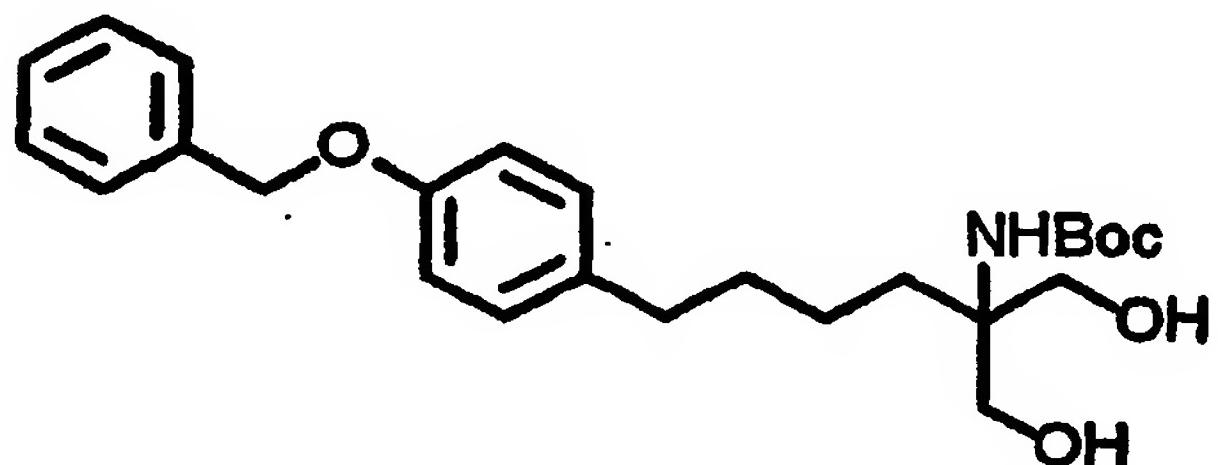


実施例45の化合物を用い実施例51と同様に反応させ、目的物を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.43(9H, s), 1.50-1.70(4H, m), 2.52-2.57(2H, m),
3.57(2H, d, J=11.2Hz), 3.82(2H, d, J=11.2Hz), 4.86(1H, br s), 5.04(2H, s),
6.90(2H, d, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.31-7.44(5H, m)。

<実施例99>

2-[(4-ベンジルオキシ) フェニル] プチル-2-t-ブトキカルボニルアミノ-1, 3-プロパンジオール

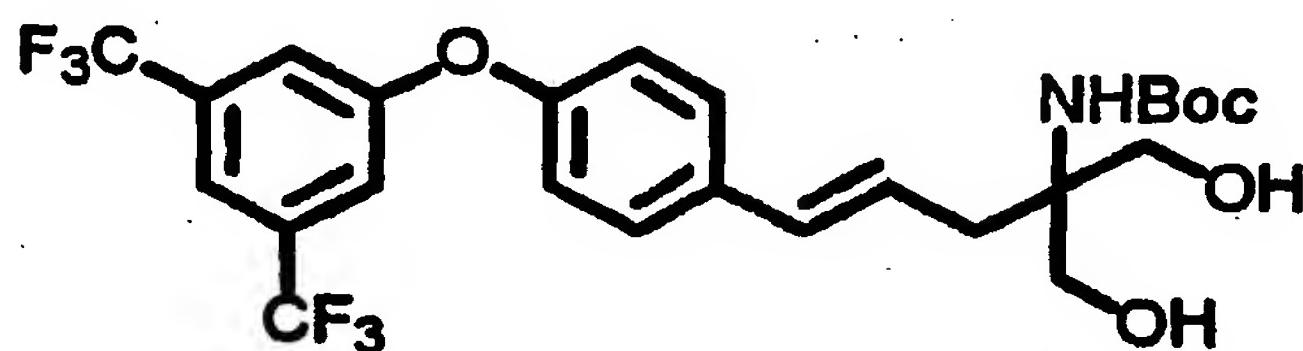


実施例46の化合物を用い実施例51と同様に反応させ、目的物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.35 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.54-1.63 (4H, m),
 2.56 (2H, t, J=7.6Hz), 3.41 (2H, br s), 3.58 (2H, d, J=11.7Hz), 3.82 (2H, d,
 5 J=11.7Hz), 4.88 (1H, br s), 5.04 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (2H, d,
 J=8.8Hz), 7.33-7.43 (5H, m)。

<実施例100>

2-[4'-(3,5-ビストリフルオロメチルフェノキシ)シンナミル]-2-t
 10 -ブトキカルボニルアミノ-1,3-プロパンジオール

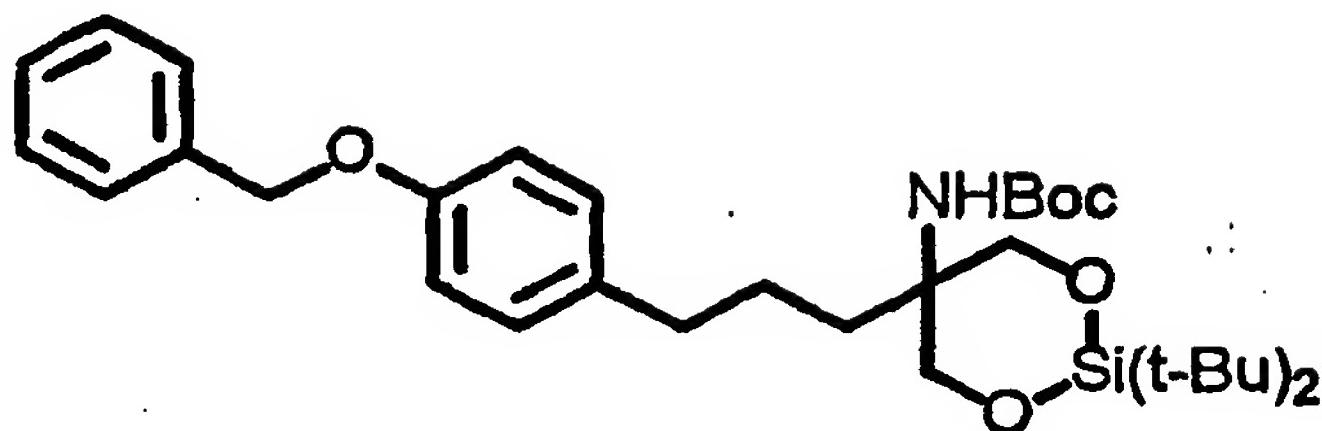


実施例47の化合物を用い実施例51と同様に反応させ、目的物を無色アモルファスとして得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 2.55 (2H, d, J=7.8Hz), 3.65 (2H, d,
 J=11.2Hz), 3.78 (2H, br), 3.85 (2H, d, J=11.2Hz), 5.12 (1H, s), 6.20 (1H, dt,
 J=16.1, 7.8Hz), 6.51 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.3Hz), 7.38 (2H, s),
 7.39 (2H, d, J=8.3Hz), 7.57 (1H, s)。

<実施例101>

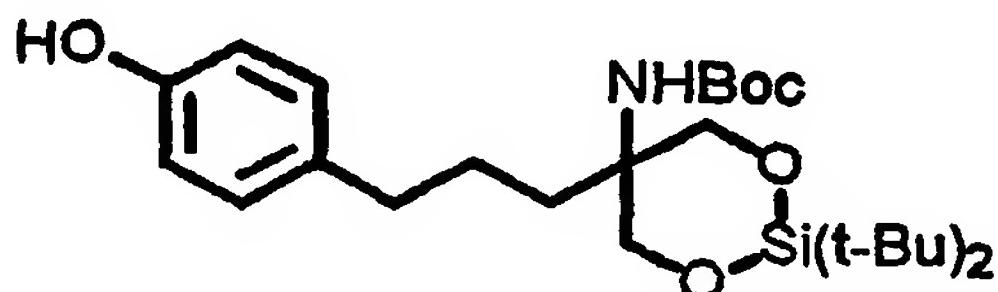
5-[(4-ベンジルオキシ)フェニル]プロピル-5-t-ブトキカルボニルアミノ-2,2-ジ-
 20 -ジ- t-ブチル-1,3,2-ジオキサシラン



- 実施例98の化合物 (1.50g)、2, 6-ルチジン (0.841mL) のDMF (30mL) 溶液に、0 °Cにてジー t - プチルシリルビストリフルオロメタンスルホネート (1.67g) の塩化メチレン (5mL) 溶液を加えた。同温にて1時間攪拌した後、反応液を氷水にあけ酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) にて精製し、目的物 (1.67g) を無色粉末として得た。
- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.04 (9H, s), 1.06 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.46-1.56 (4H, br s), 2.51 (2H, t, J=6.8Hz), 3.88 (2H, d, J=11.2Hz), 4.22 (2H, d, J=11.2Hz), 4.90 (1H, br s), 5.04 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.3Hz), 7.06 (2H, d, J=8.3Hz), 7.32-7.44 (5H, m)。

15 <実施例102>

5 - t - プトキカルボニルアミノ - 2, 2 - ジー t - プチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピル - 1, 3, 2 - ジオキサシラン



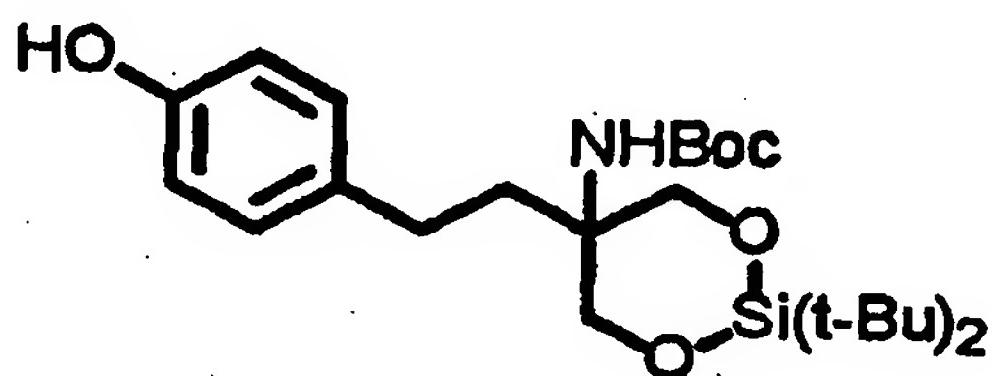
上記実施例101の化合物を用い、参考例81と同様に接触還元を行い目的物を淡褐色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.04 (9H, s), 1.06 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.47-1.61 (4H, m), 2.49 (2H, t, J=6.8Hz), 3.88 (2H, d, J=11.3Hz), 4.22 (2H, d, J=11.3Hz), 5 4.88 (1H, br s), 4.91 (1H, br s), 6.74 (2H, d, J=8.3Hz), 6.99 (2H, d, J=8.3Hz)。

<実施例103>

5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-t-ブチル-5-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-1,3,2-ジオキサシラン

10

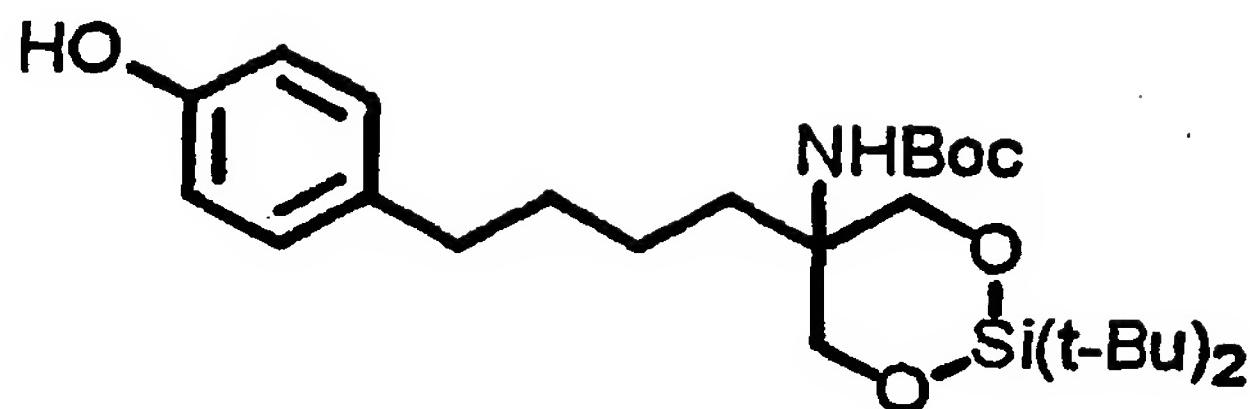


実施例97の化合物を用い、上記実施例101および102と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.06 (9H, s), 1.07 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.79 (2H, m), 2.44-2.50 (2H, m), 3.93 (2H, d, J=11.2Hz), 4.26 (2H, d, J=11.2Hz), 4.92 (1H, br s), 5.01 (1H, br s), 6.73 (2H, d, J=8.3Hz), 7.01 (2H, d, J=8.3Hz)。

<実施例104>

5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-t-ブチル-5-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル-1,3,2-ジオキサシラン

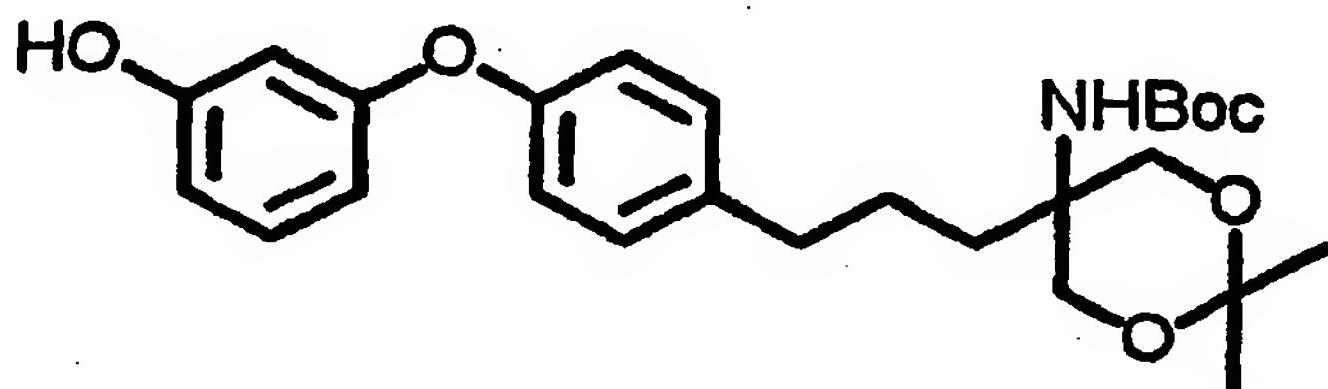


実施例99の化合物を用い、上記実施例101および102と同様に反応させ目的物を無色アモルファスとして得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.05 (9H, s), 1.07 (9H, s), 1.20–1.30 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.50–1.60 (4H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.89 (2H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 4.22 (2H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 4.78 (1H, br s), 4.91 (1H, br s), 6.73 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)。

10 <実施例105>

5 – t – プトキシカルボニルアミノ – 5 – [4 – (3 – ヒドロキシフェノキシ) フェニル] プロピル – 2, 2 – ジメチル – 1, 3 – ジオキサン



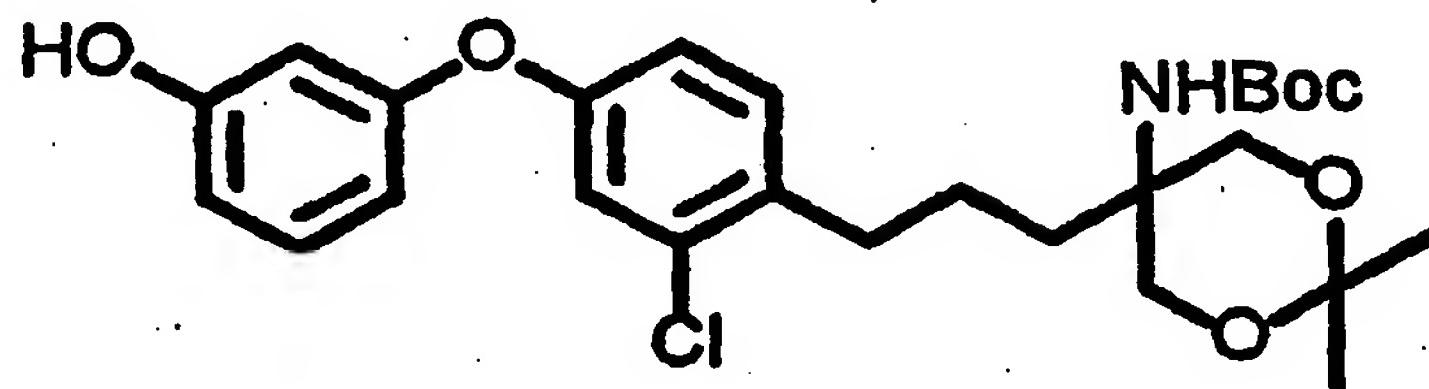
- 15 実施例68の化合物 (3.00g) のDMF (30mL) 溶液に、2, 2 – ジメトキシプロパン (7.4mL) 、パラトルエンスルホン酸 (100mg) を加え80°Cにて6時間加熱攪拌した。反応液を水にあけ酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、アセトニド

保護体 (2.68g) を無色粉末として得た。得られたアセトニド体を参考例81と同様に接触還元し、目的物 (2.23g) を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.40 (3H, s), 1.42 (12H, s), 1.54-1.69 (4H, m),
 2.61 (2H, t, J=7.8Hz), 3.63 (2H, d, J=11.2Hz), 3.87 (2H, d, J=11.2Hz),
 5 4.86 (1H, br), 5.29 (1H, br s), 6.32 (1H, br s), 6.52 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz),
 6.57 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.95 (2H, d, J=8.3Hz), 7.13 (2H, d, J=8.3Hz),
 7.16 (1H, t, J=8.3Hz)。

<実施例106>

10 5-t-ブトキシカルボニルアミノ-5-[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]プロピル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン



15 実施例51の化合物を用い、実施例105と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

また別法として、実施例92の化合物を用いて同様にアセトニド化し得られたアセトニド体 (3.21g) をTHF (100mL) に溶解し、0℃攪拌下、1mol/L-テトラブチルアンモニウムフルオリド-THF溶液 (10mL) を滴下した。10分後反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去後、目的物 (2.60g) を得た。

FABMS : 492 ([M+H]⁺)

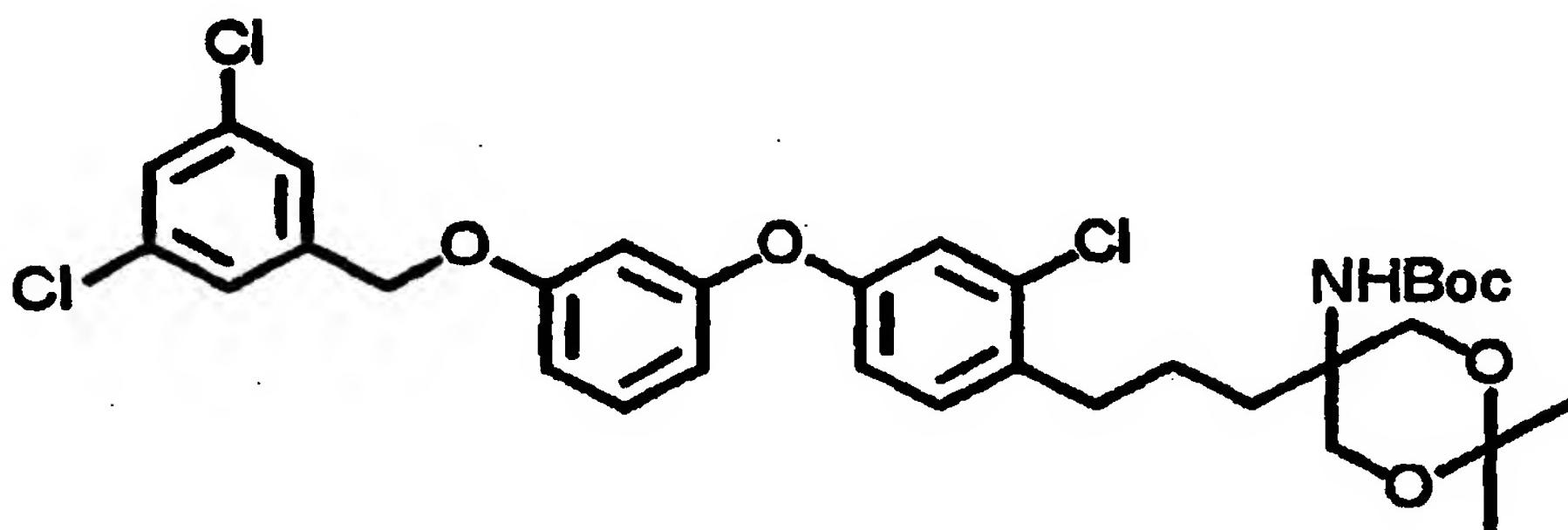
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.41 (3H, s), 1.42 (12H, s), 1.55-1.73 (4H, m),

2.70(2H, t, J=7.3Hz), 3.66(2H, d, J=11.7Hz), 3.88(2H, d, J=11.7Hz),
 4.89(1H, br), 5.97(1H, br), 6.40(1H, br s), 6.56(1H, dd, J=8.3, 2.4Hz),
 6.62(1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.86(1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 7.01(1H, d, J=2.4Hz),
 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.18(1H, d, J=8.3Hz)。

5

<実施例107>

5-t-ブトキシカルボニルアミノ-5-[2-クロロ-4-(3-(3,5-ジクロロベンジルオキシ)フェノキシ)フェニル]プロピル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン



10

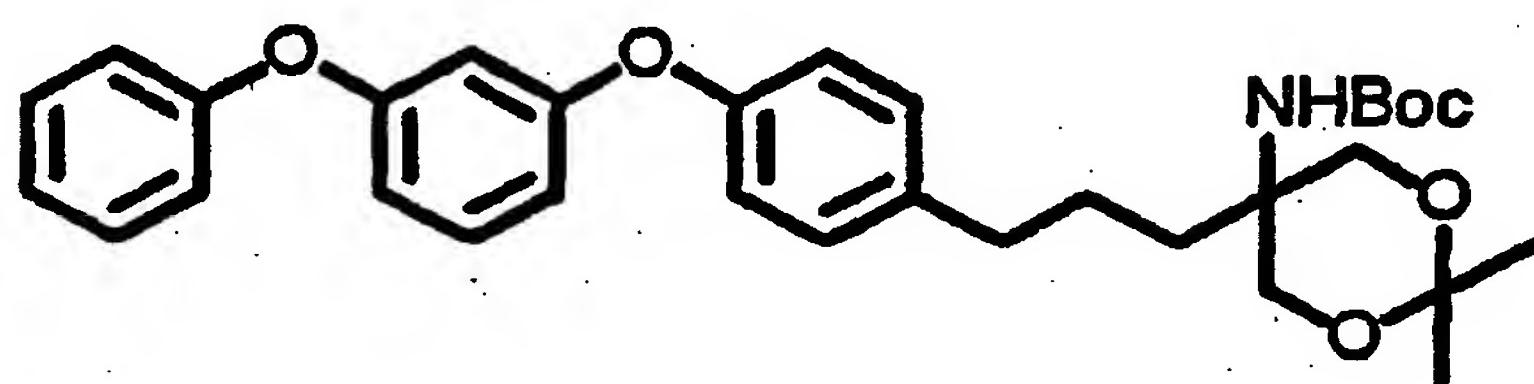
上記実施例106の化合物(650mg)、3,5-ジクロロベンジルアルコール(350mg)、トリフェニルホスフィン(530mg)のTHF(5mL)溶液にジエチルアソジカルボキシレート(0.31mL)を加え18時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3:1)にて精製し、目的物(440mg)を無色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.41(3H, s), 1.42(3H, s), 1.43(9H, s), 1.54-1.60(2H, m), 1.75(2H, br), 2.69(2H, t, J=7.3Hz), 3.66(2H, d, J=11.7Hz), 3.88(2H, d, J=11.7Hz), 4.89(1H, br), 4.98(2H, s), 6.58-6.64(2H, m), 6.70(1H, dd, J=8.3,

2.4Hz), 6.84(1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 7.00(1H, d, J=2.4Hz), 7.15(1H, d, J=8.3Hz), 7.22-7.32(4H, m)。

<実施例108>

5 5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジメチル-5-[4-(3-フェノキシ)フェノキシフェニル]プロピル-1,3-ジオキサン



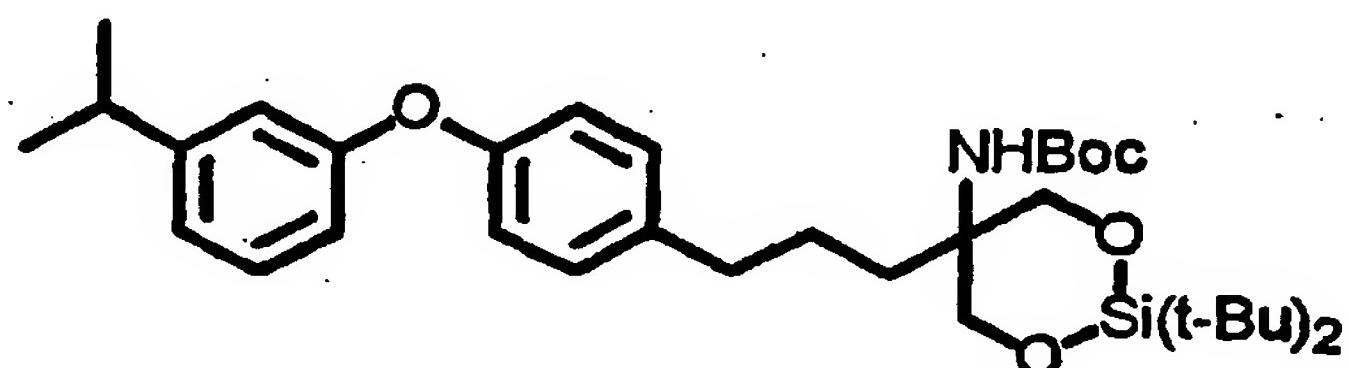
実施例105の化合物とフェニルホウ酸を参考例38と同様に反応させ、目的物を無色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.40(3H, s), 1.42(3H, s), 1.43(9H, s), 1.54-1.61(2H, m), 1.70(2H, br), 2.58(2H, t, J=7.3Hz), 3.64(2H, d, J=11.2Hz), 3.89(2H, d, J=11.2Hz), 4.87(1H, br), 6.66-6.71(3H, m), 6.94(2H, d, J=8.3Hz), 7.02(2H, d, J=8.3 Hz), 7.11-7.13(3H, m), 7.21(1H, t, J=8.3Hz), 7.34(2H, t, J=8.3Hz)。

15

<実施例109>

5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-t-ブチル-5-[4-(3-イソプロピルフェノキシ)フェニル]プロピル-1,3,2-ジオキサシラン



実施例102の化合物(200mg)、3-イソプロピルフェニルホウ酸(141mg)、無水酢酸銅(II)(97.4mg)及び粉末モレキュラーシーブス-4A(400mg)をジクロロメタン(5mL)に懸濁し、そこにトリエチルアミン(120μL)を加え、室温下8時間攪拌した。

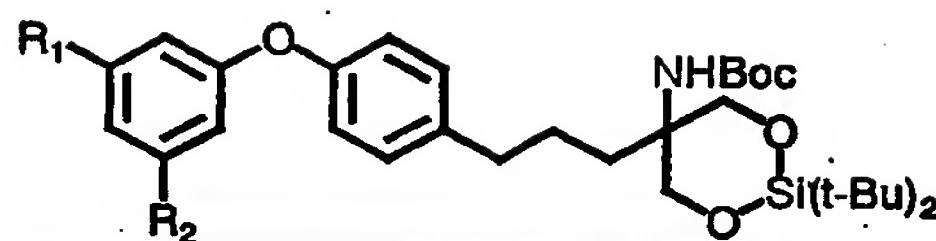
- 5 その後3-イソプロピルフェニルホウ酸(141mg)及びトリエチルアミン(120μL)を追加し、更に室温下一晩攪拌した。反応液をヘキサン-酢酸エチル(2:1)で希釈後、セライトを用い不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=30:1)で精製し、目的物(188mg)を無色油状物として得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.05(9H, s), 1.07(9H, s), 1.23(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.43(9H, s), 1.55(4H, br s), 2.55(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.84-2.91(1H, m), 3.89(2H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.23(2H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.91(1H, br s), 6.75-6.79(1H, m), 6.89-6.91(1H, m), 6.91(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.09(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$)。

15

<実施例110～125>

実施例102の化合物と各種フェニルホウ酸を上記実施例109と同様な方法によって反応させ表13に示す化合物を合成した。

表13



実施例	R1	R2	収率(%)	性状	実施例	R1	R2	収率(%)	性状
110	F	H	60	無色油状物	118	CH ₂ OH	H	41	無色粉末
111	Cl	H	61	無色油状物	119	Ac	H	80	淡黄色油状物
112	Br	H	59	無色油状物	120	NO ₂	H	-	淡黄色粉末
113	Me	H	84	無色油状物	121	CN	H	44	無色油状物
114	Ph	H	74	無色アモルファス	122	F	F	79	無色油状物
115	MeO	H	69	無色油状物	123	Cl	Cl	60	淡黄色油状物
116	EtO	H	76	無色油状物	124	CF ₃	CF ₃	83	無色油状物
117	CF ₃ O	H	68	無色油状物	125	CHO	H	74	無色油状物

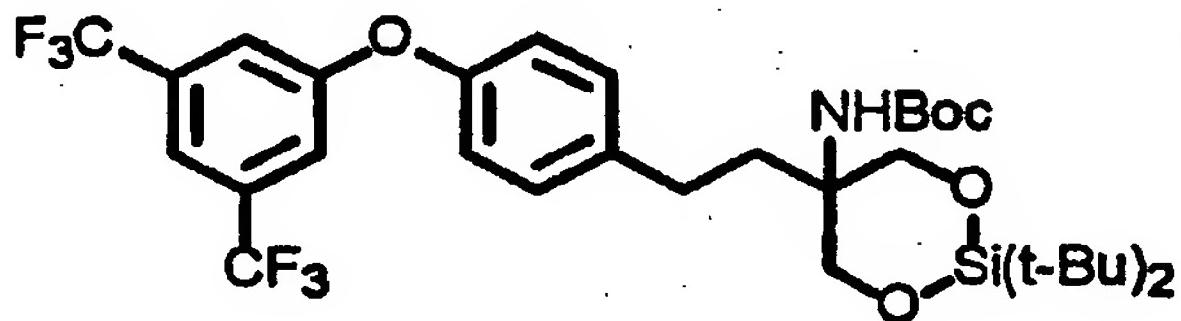
-は次工程とあわせて表15に示す。

<実施例126>

5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-t-ブチル-5-[4-(3,

5-ビストリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]エチル-1,3,2-ジオキサ

5 シラン



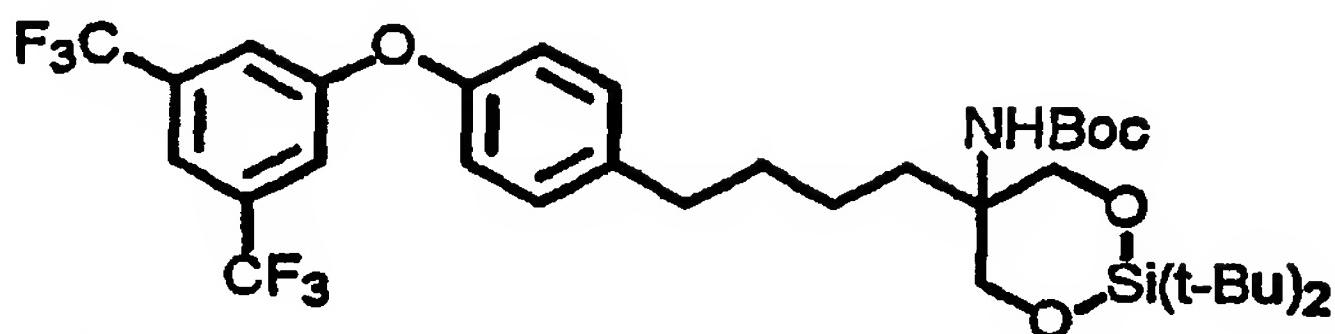
実施例103の化合物と3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルホウ酸を実施例109と同様な方法によって反応させ目的物を無色粉末として得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.07 (9H, s), 1.09 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.87 (2H, m), 2.55-2.60 (2H, m), 3.97 (2H, d, J=11.2Hz), 4.28 (2H, d, J=11.2Hz), 5.05 (1H, br s), 6.96 (2H, d, J=8.3Hz), 7.21 (2H, d, J=8.3Hz), 7.34 (2H, s), 7.54 (1H, s)。

<実施例127>

15 5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-t-ブチル-5-[4-(3,

5-ピストリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]ブチル-1,3,2-ジオキサン

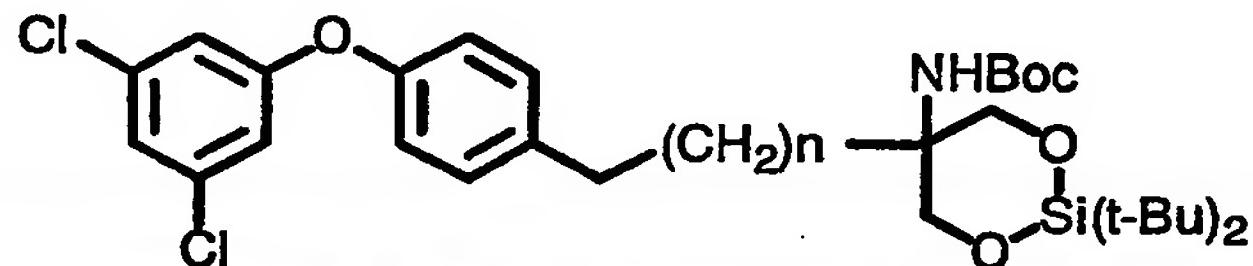


5 実施例104の化合物と3, 5-ピス(トリフルオロメチル)フェニルホウ酸を実施例109と同様な方法によって反応させ目的物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.05 (9H, s), 1.08 (9H, s), 1.25-1.31 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.55-1.63 (4H, m), 2.61 (2H, t, J=7.8Hz), 3.91 (2H, d, J=11.2Hz), 4.23 (2H, d, J=11.2Hz), 4.92 (1H, br s), 6.95 (2H, d, J=8.3Hz), 7.19 (2H, d, J=8.3Hz), 10 7.36 (2H, s), 7.54 (1H, s)。

<実施例128~129>

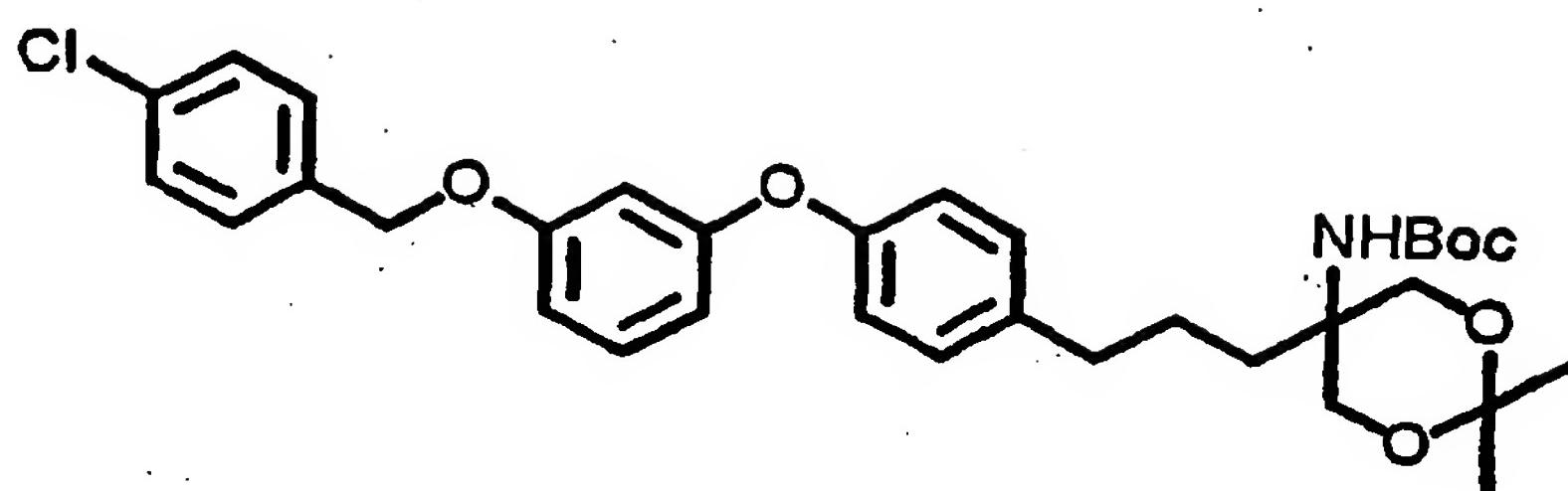
実施例103および104の化合物と3, 5-ジクロロフェニルホウ酸を実施例109と同様な方法で反応させ、下記の目的物を得た。



実施例	n	収率(%)	性状	実施例	n	収率(%)	性状
128	1	49	無色油状物	129	3	67	無色油状物

<実施例130>

5-t-ブトキカルボニルアミノ-5-[4-(3-(4-クロロベンジルオキシ)フェノキシ)フェニル]プロピル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン



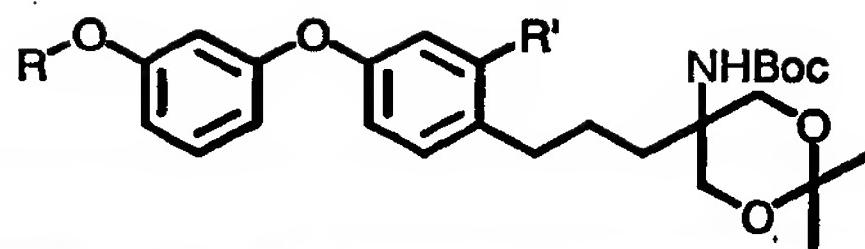
実施例105の化合物 (150mg) のDMF (5mL) 溶液に炭酸カリウム (150mg) 、
p-クロロベンジルブロミド (103mg) を加え、70°Cにて1時間攪拌した。反応液
5 を水にあけ酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナト
リウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
イー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) にて精製し、目的物 (170mg) を無色粉末
として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.40 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.56-1.61 (2H,
10 m), 1.71 (2H, br), 2.59 (2H, t, J=7.3Hz), 3.64 (2H, d, J=11.7Hz), 3.89 (2H, d,
J=11.7Hz), 4.87 (1H, br), 4.98 (2H, s), 6.58-6.60 (2H, m), 6.66-6.68 (1H, m),
6.92 (2H, d, J=8.3Hz), 7.12 (2H, d, J=8.3Hz), 7.20 (1H, t, J=8.3Hz), 7.34 (4H,
s)。

15 <実施例131～143>

実施例105および106の化合物と各種アルキルハライドとを上記実施例130と同
様な方法によって反応させ表14に示す化合物を合成した。

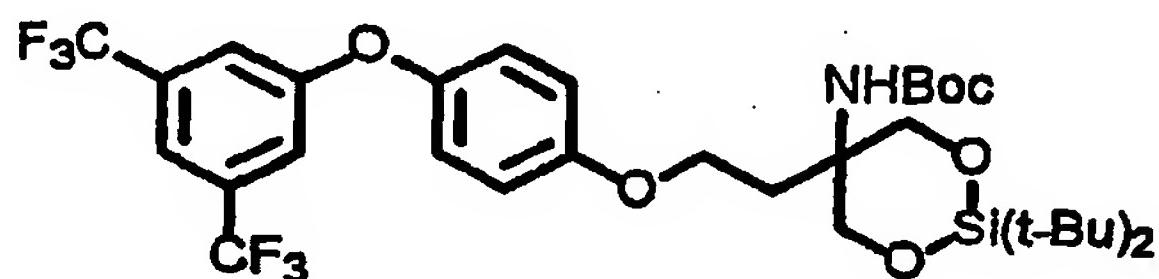
表14



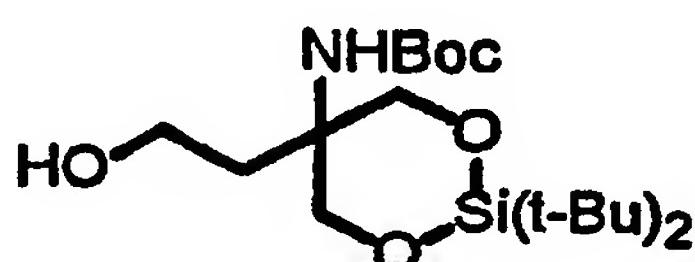
実施例	R	R'	性状	収率 (%)	実施例	R	R'	性状	収率 (%)
131		H	無色粉末	100	137		H	無色アモルファス	86
132		H	無色粉末	100	138		H	淡黄色粉末	100
133		Cl	無色粉末	75	139		H	無色粉末	100
134		Cl	無色粉末	94	140		H	無色アモルファス	76
135		Cl	無色粉末	100	141		H	無色粉末	58
136		H	無色粉末	85	142		H	無色油状物	100
					143		Cl	無色粉末	84

<実施例144>

5 - t - プトキシカルボニルアミノ - 2 , 2 - ジ - t - ブチル - 5 - [4 - (3 , 5 - ピストリフルオロメチルフェノキシ)フェニルオキシ]エチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサシラン



a) 5 - t - プトキシカルボニルアミノ - 2 , 2 - ジ - t - ブチル - 5 - ヒドロキシエチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサシラン



ベンジルプロモエチルエーテルと2-t-ブトキシカルボニルアミノマロン酸ジエチルを用い、実施例1と同様に反応させた後、実施例51、103と同様の反応操作を順次行い目的物を無色粉末として得た。

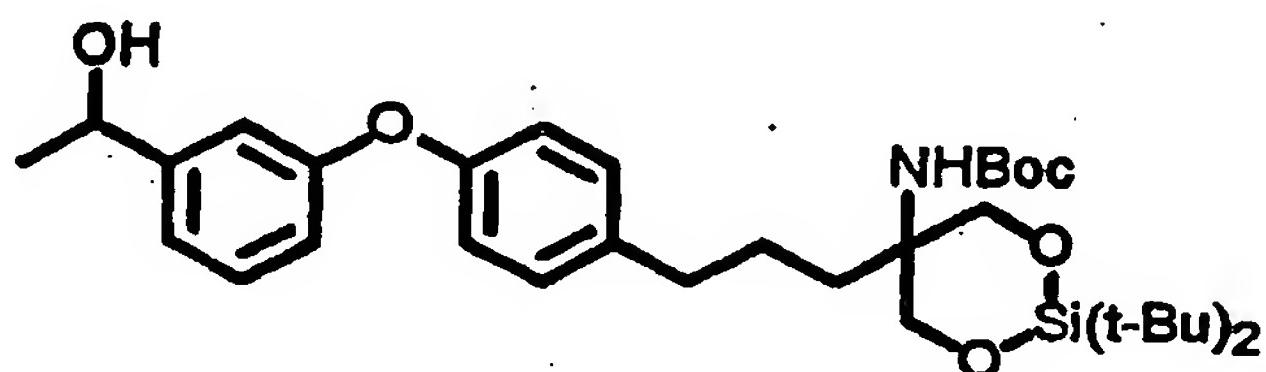
b) 5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-t-ブチル-5-[4-(3,5-ビストリフルオロメチルフェノキシ)フェニルオキシ]エチル-1,3,2-ジオキサシラン

上記のヒドロキシ体を参考例164と同様に反応させヨード体を得た後、実施例130と同様にして4-[(3,5-ビストリフルオロメチル) フェノキシ] フェノールとヨード体を反応させ目的物を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.08(9H, s), 1.11(9H, s), 1.44(9H, s), 2.04(2H, br s), 4.04-4.07(4H, br), 4.42(2H, d, J=11.2Hz), 5.10(1H, br s), 6.92(2H, d, J=8.5Hz), 7.00(2H, d, J=8.5Hz), 7.32(2H, s), 7.52(1H, s)。

<実施例145>

15 5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-t-ブチル-5-[4-(3-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)フェニル]プロピル-1,3,2-ジオキサシラン



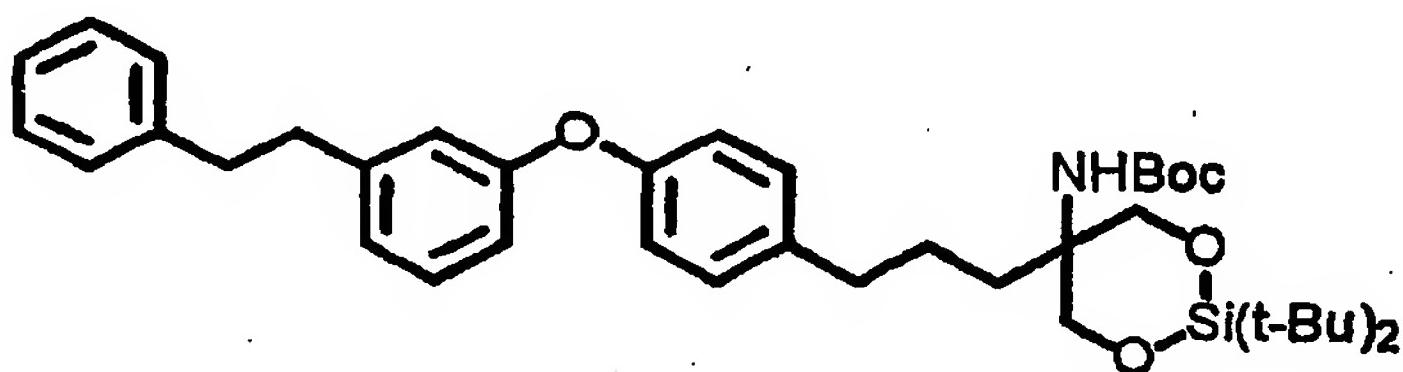
20 実施例125の化合物 (126mg) をTHF (3.0mL) に溶解し、アルゴンガス気流下、-78°Cに冷却した。1mol/L-メチルリチウム-エーテル溶液 (0.252mL) を加えゆっくりと0°Cまで昇温した。反応液に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルに

て抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1）にて精製し、目的物（90.7mg）を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.05 (9H, s), 1.07 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.48 (3H, d, J=6.3Hz), 1.55 (4H, br s), 1.78 (1H, m), 2.56 (2H, t, J=6.8Hz), 3.90 (2H, d, J=11.7Hz), 4.23 (2H, d, J=11.7Hz), 4.87 (1H, q, J=6.5Hz), 4.91 (1H, br s), 6.86-6.89 (1H, m), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.03 (1H, t, J=2.0Hz), 7.07-7.12 (3H, m), 7.29 (1H, t, J=8.3Hz)。

10 <実施例146>

5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-t-ブチル-5-[4-(3-フェネチル)フェノキシ]フェニル]プロピル-1,3,2-ジオキサシラン



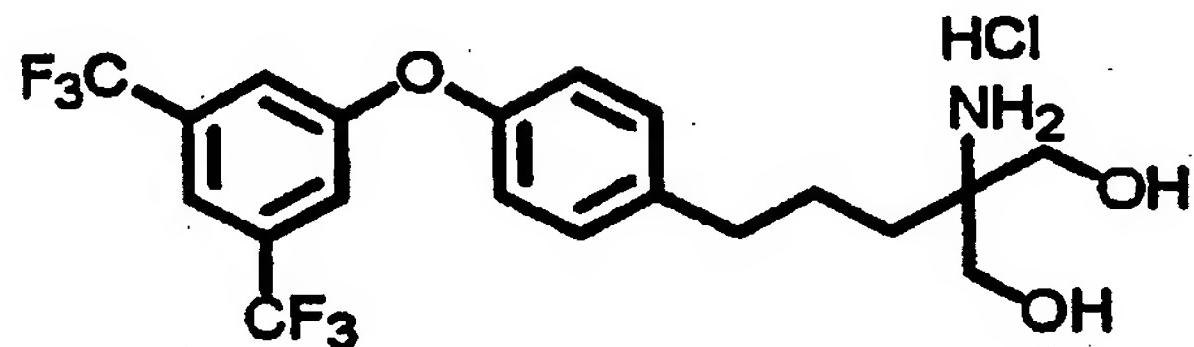
15 ベンジルホスホニルクロリド(152mg)をTHF(2mL)に溶解し、0℃にてナトリウム-t-ブトキシド(37.6mg)を加えた。室温にて30分攪拌した後、再度0℃に冷却し実施例125の化合物(202mg)のTHF(2mL)溶液を加えた。同温にて1時間、室温にて1時間攪拌後、反応液に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=30:1）にて精製し、スチリル体を無色油状物として得た。このスチリル体を参考例81と同様に接触還元を行い目的物(168mg)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.05 (9H, s), 1.07 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.57 (4H, br s), 2.56 (2H, t, J=7.1Hz), 2.90 (4H, m), 3.90 (2H, d, J=11.2Hz), 4.23 (2H, d, J=11.2Hz), 4.92 (1H, br s), 6.79-6.83 (2H, m), 6.88 (2H, d, J=8.3Hz), 6.89-6.92 (1H, m), 7.09 (2H, d, J=8.3Hz), 7.14-7.24 (4H, m), 7.25-7.29 (2H, m).

5

<実施例147>

2-アミノ-2-[4-(3,5-ビストリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]プロピル-1,3-プロパンジオール塩酸塩



10

実施例93の化合物 (1.28g) のメタノール (10mL) 溶液に、3 mol/L-塩酸含有酢酸エチル (20mL) を加え室温にて1昼夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1 の混液を加え、結晶を濾取した。乾燥後、目的物 (1.07g) を無色粉末として得た。

15 また、別法として実施例124の化合物を実施例150と同様に行うことによっても目的物が得られた。

FABMS : 438 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1.55-1.58 (4H, br), 2.58 (2H, t, J=6.8Hz), 3.40-3.47 (4H, m), 5.31 (1H, br), 7.13 (2H, d, J=8.3Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3Hz), 7.56 (2H, s), 7.76 (1H, br), 7.83 (1H, s).

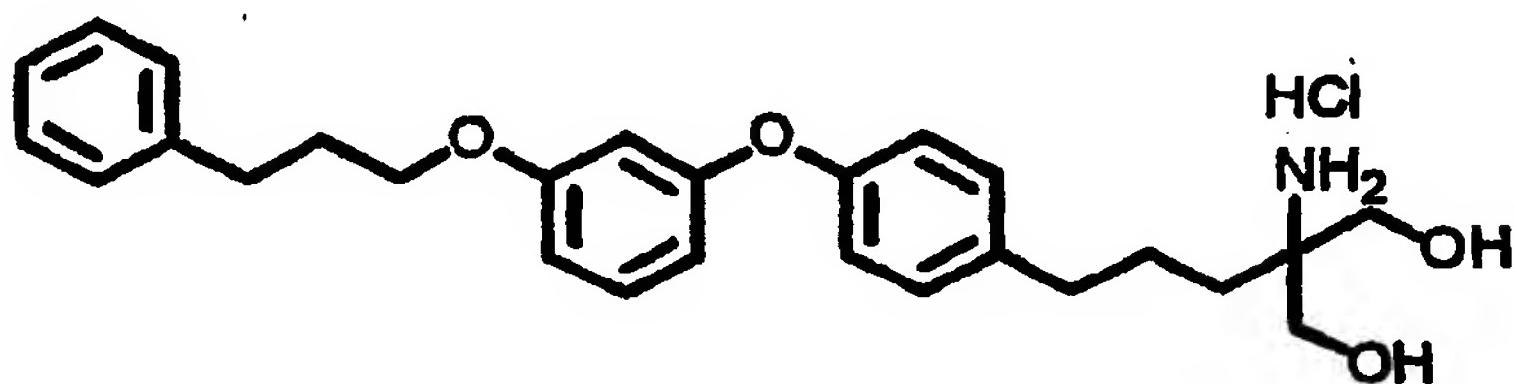
融点 194-196°C

元素分析値 (%) : C₂₀H₂₁F₆N₀₃ · HClとして

	C	H	N
計算値 :	50.70	4.68	2.96
実測値 :	50.70	4.66	2.91

5 <実施例148>

2-アミノ-2-[4-(3-フェニルプロピルオキシフェノキシ)フェニル]プロピル-1,3-プロパンジオール塩酸塩



10 実施例138の化合物を参考例81と同様に接触還元後、上記実施例147と同様の操作を行い、目的物を無色粉末として得た。

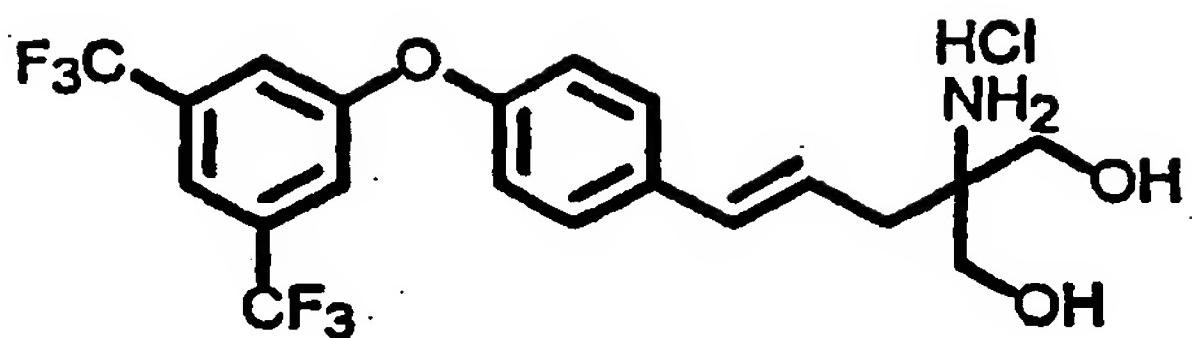
融点 95-98°C

FABMS : 436 ($[M+H]^+$)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1.56 (4H, br), 1.97(2H, quintet, 7.3Hz),
15 2.49-2.53(2H, m), 3.39-3.46(4H, m), 3.92(2H, t, J=7.3Hz), 5.30(1H, br),
6.47-6.49(2H, m), 6.66-6.69(1H, m), 6.95(2H, d, J=8.8Hz), 7.12-7.29(8H, m),
7.68-7.72(2H, m)。

<実施例149>

20 2-アミノ-2-[4'-(3、5-ピストリフルオロメチルフェノキシ)シンナミル]-1,3-プロパンジオール塩酸塩



実施例100の化合物を実施例147と同様に反応させ、目的物を無色粉末として得た。

5 融点 203-206°C

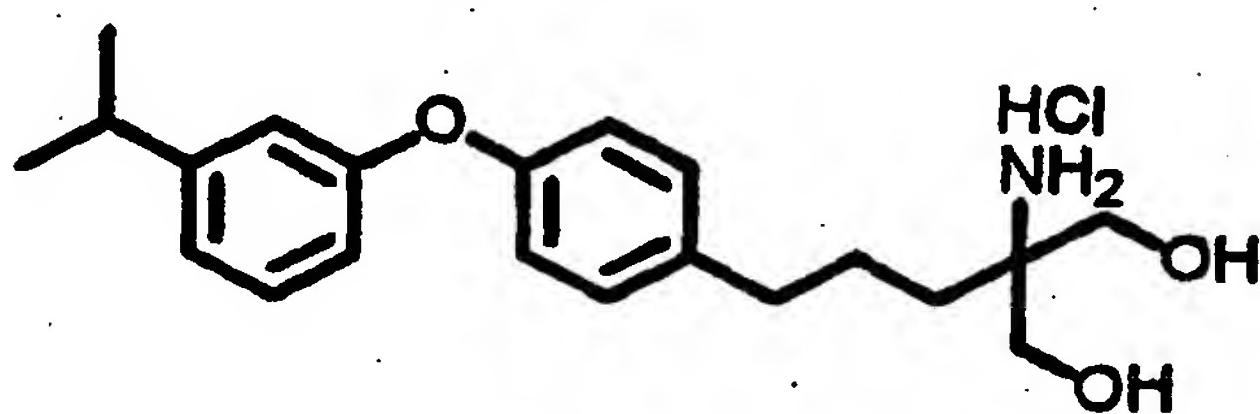
FABMS : 436 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.32(2H, d, J=7.5Hz), 3.48(4H, br), 6.23(1H, dt, J=15.5, 7.5Hz), 6.53(1H, d, 15.5Hz), 7.17(2H, d, J=8.8Hz), 7.52(2H, d, J=8.8Hz), 7.60(2H, s), 7.85(1H, s)。

10

<実施例150>

2-アミノ-2-[4-(3-イソプロピルフェノキシ)フェニル]プロピル-1,3-プロパンジオール塩酸塩



15 実施例109の化合物 (188mg) をTHF (3.0mL) に溶解し、1mol/L-テトラブチルアンモニウムフルオリド-THF溶液 (1.61mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:2) にて精製し、ジオール体を無色油状物として得た。得られたジオール体を実施例147と同様に処理し、

20

目的物 (107mg) を無色アモルファスとして得た。

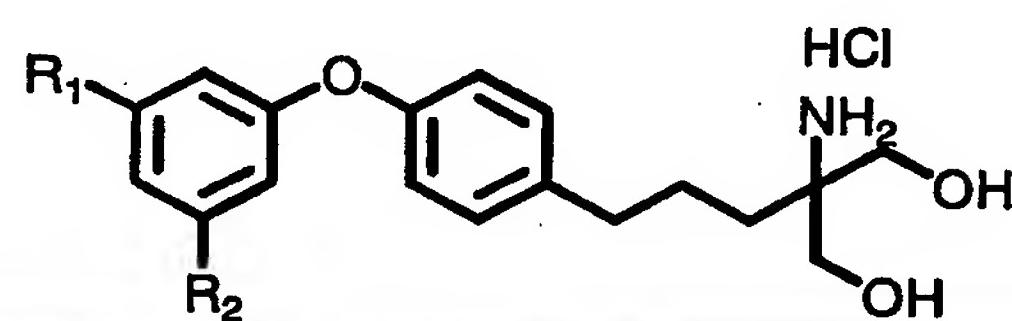
FABMS : 344 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (6H, d, J=6.8Hz), 1.55 (4H, br s), 2.53 (2H, br), 2.81-2.89 (1H, m), 3.39-3.49 (4H, m), 5.30 (2H, t, J=5.1Hz), 6.71 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.87 (1H, t, J=2.0Hz), 6.91 (2H, d, J=8.8Hz), 6.99 (1H, d, J=8.3Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.26 (1H, t, J=8.3Hz), 7.71 (3H, br s)。

<実施例151～166>

実施例110～123の化合物および145～146の化合物を上記実施例150と同様な方法によって処理し、表15に示す化合物を合成した。

表15

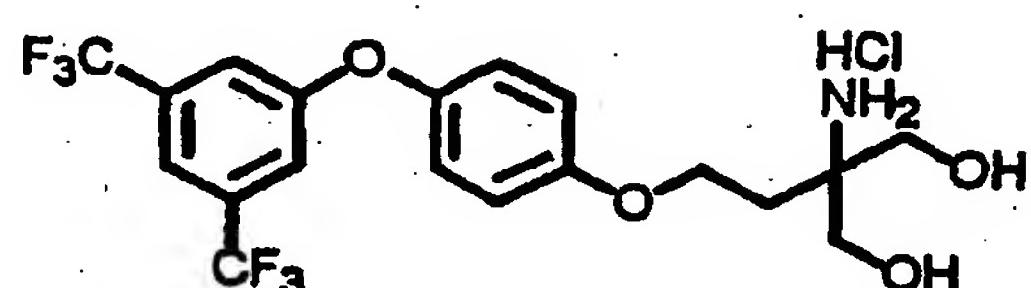


実施例	R1	R2	収率(%)	性状	FABMS [M+H] ⁺	融点 (°C)
151	F	H	88	無色粉末	320	131-133
152	Cl	H	88	無色粉末	336	125-127
153	Br	H	88	無色粉末	380	154-156
154	Me	H	92	淡褐色アモルファス	316	
155	Ph	H	87	無色粉末	378	164-166
156	MeO	H	83	淡褐色アモルファス	332	
157	EtO	H	88	無色粉末	346	115-117
158	CF ₃ O	H	86	淡褐色アモルファス	386	
159	CH ₂ OH	H	84	無色粉末	332	180-182
160	Ac	H	85	黄色アモルファス	344	
161	NO ₂	H	(9)	淡黄色アモルファス	347	
162	CN	H	92	淡黄色油状物*	327	
163	F	F	79	淡黄色アモルファス	338	
164	Cl	Cl	82	淡黄色粉末**	370	75-77
165	Ph(CH ₂) ₂	H	85	無色粉末	406	165-167
166	MeCH(OH)	H	85	黄色アモルファス	346	

() は前表からの通算収率
* は CF₃CO₂H 塩として単離。
** はフリーアイドとして単離

<実施例167>

2-アミノ-2-[4-(3、5-ビストリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]エチル-1,3-プロパンジオール塩酸塩



5

実施例144の化合物を実施例150と同様に反応させ、目的物を無色粉末として得た。

融点 151-155°C

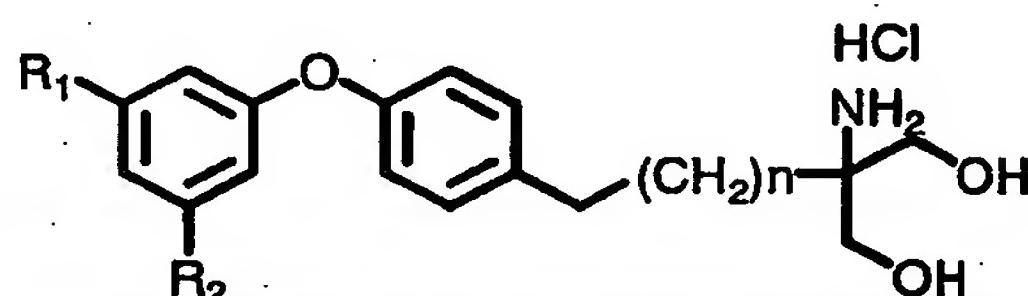
FABMS : 440 ([M+H]⁺)

10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.04 (2H, t, J=6.5Hz), 3.54 (4H, s), 4.11 (2H, d, J=6.5Hz), 7.04 (2H, d, J=9.2Hz), 7.19 (2H, d, J=9.2Hz), 7.50 (2H, s), 7.80 (1H, s)。

<実施例168~171>

15 実施例96、126~129の化合物を上記実施例150と同様な方法によって処理し、表16に示す化合物を合成した。

表16

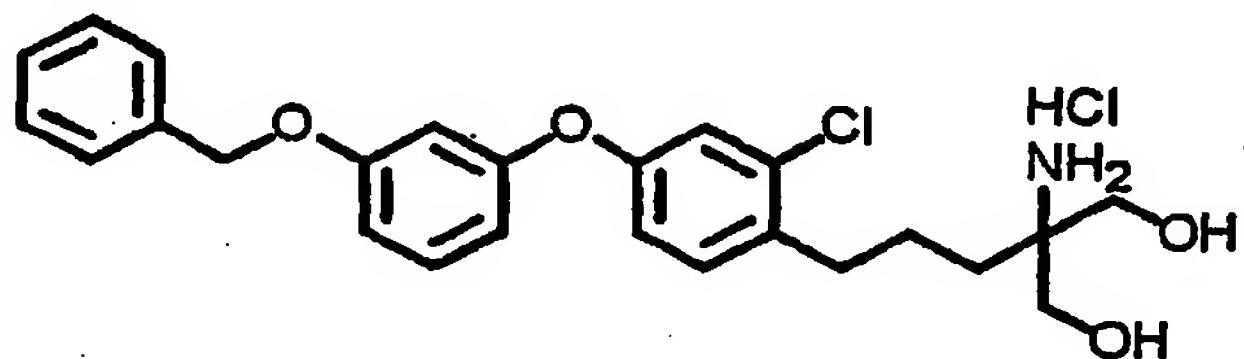


実施例	R1	R2	n	収率(%)	性状	FABMS [M+H] ⁺	融点(℃)
168	Cl	Cl	0	80	無色粉末	342	110-111
169	Cl	Cl	1	99	淡黄色アモルファス	356	
170	Cl	Cl	3	89	無色アモルファス	384	
171	CF ₃	CF ₃	1	81	無色粉末	424	116-118
172	CF ₃	CF ₃	3	96	無色アモルファス	452	

<実施例173>

2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール塩酸塩

5



実施例51の化合物を用い、実施例147と同様な方法によって処理し目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 442 ($[M+H]^+$)

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d6) δ 1.58 (4H, br s), 2.63 (2H, br s), 3.39-3.45 (4H, m), 5.08 (2H, s), 5.31 (2H, br), 6.56 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.66 (1H, t, J=2.4Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4Hz), 7.28-7.43 (7H, m), 7.71 (3H, br)。

融点 105-106°C (EtOH-iPr₂O)

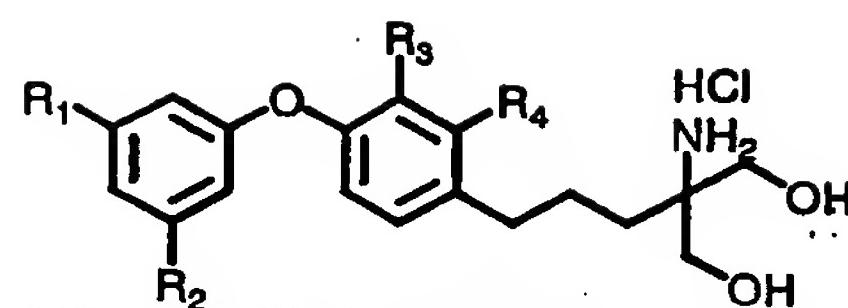
15 元素分析値 (%) : C₂₅H₂₈ClNO₄ · HClとして

	C	H	N
計算値 :	62.76	6.11	2.93
実測値 :	62.50	6.05	2.92

<実施例174~233>

実施例52~91、94~95、107~108、130~143の化合物を実施例147と同様な方法によって処理し、表17、表18に示す化合物を合成した。

表17



実施例	R1	R2	R3	R4	収率 (%)	性状	FABMS [M+H] ⁺	融点 (°C)
174	CF ₃	H	H	H	89	無色粉末	370	146-148
175	CF ₃	H	MeO	H	100	無色油状物	400	
176	CF ₃	H	H	MeO	92	無色アモルファス	400	
177	CF ₃	H	Cl	H	100	無色粉末	404	120-122
178	CF ₃	H	H	Cl	100	無色アモルファス	404	
179	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	85	無色粉末	476	120-123
180	CF ₃	H	CF ₃	H	99	無色粉末	438	124-126
181	CF ₃	H	H	CF ₃	90	無色アモルファス	438	
182	CF ₃	CF ₃	H	Cl	79	無色粉末	472	123-125
183	CF ₃	Ph(CH ₂) ₂	H	H	87	無色粉末	474	110-112
184	CF ₃	H	H	F	85	無色油状物	388	
185	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	H	96	無色アモルファス	510	
186	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	91	無色アモルファス	440	
187	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	94	無色アモルファス	474	
188	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	93	無色アモルファス	544	
189	Ph(CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	93	無色アモルファス	578	
190	PhCH ₂ O	H	H	H	91	無色アモルファス	408	
191	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	H	100	無色粉末	514	92-95
192	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	H	Cl	100	無色アモルファス	548	
193	PhCH ₂ O	Cl	H	Cl	91	無色粉末	476	89-91
194	PhCH ₂ O	H	H	Br	98	無色アモルファス	488	
195	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	100	無色粉末	476	72-76
196	PhCH ₂ O	H	H	Ph	98	無色アモルファス	484	
197	PhCH ₂ O	CF ₃	H	H	91	無色アモルファス	476	
198	PhCH ₂ O	CF ₃	H	Cl	94	無色粉末	510	114-116
199	t-Bu	H	H	H	100	無色アモルファス	358	
200	MeS	H	H	H	89	無色アモルファス	348	
201	n-C ₅ H ₁₁	H	H	H	99	無色アモルファス	372	
202	n-C ₇ H ₁₅	H	H	H	74	黄色アモルファス	400	
203	i-Pr	iPrO	H	H	93	無色アモルファス	402	
204	i-Pr	iPrO	H	Cl	97	無色アモルファス	436	
205	i-Pr	i-Pr	H	Cl	95	無色アモルファス	420	
206	Cl	Cl	H	Cl	92	無色アモルファス	404	
207	PhCH ₂ S	H	H	H	100	無色アモルファス	424	
208	PhCH ₂ S	H	H	Cl	100	無色アモルファス	458	
209	Et	H	H	H	87	淡黄色アモルファス	330	
210	i-Bu	H	H	H	92	無色アモルファス	358	
211*	OH	H	H	H	98	無色粉末	318	174-176
212	i-PrO	H	H	H	94	無色アモルファス	360	
213	PhO	H	H	H	100	無色アモルファス	394	

* 実施例68の化合物を接触還元後に実施

表18

実施例	R1	R2	R3	R4	収率 (%)	性状	FABMS [M+H] ⁺	融点 ℃
214		H	H	H	100	無色粉末	476	89-92
215		H	H	H	85	無色アモルファス	409	
216		H	H	H	93	無色粉末	458	170-173
217	Ph ₂ CHO	H	H	H	91	無色粉末	484	153-156
218	Ph(CH ₂) ₂ O	H	H	H	90	無色アモルファス	422	
219		H	H	H	100	無色アモルファス	434	
220	PhOCH ₂	H	H	H	97	無色粉末	408	119-122
221	MeSO	H	H	H	100	無色アモルファス	364	
222	MeSO ₂	H	H	H	100	無色粉末	380	147-150
223 **		H	H	OH	97	無色アモルファス	386	
224		H	H	Cl	100	無色粉末	476	94-96
225		H	H	Cl	83	無色粉末	510	92-95
226		H	H	Cl	94	無色アモルファス	472	
227		H	H	Cl	100	無色粉末	456	84-86
228		H	H	Cl	76	無色粉末	510	88-91
229	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	97	無色アモルファス	450	
230		H	H	H	90	無色粉末	414	125-127
231		H	H	H	100	無色粉末	442	195-197
232		H	H	H	100	無色粉末	442	130-132
233		H	H	H	100	無色粉末	442	94-96

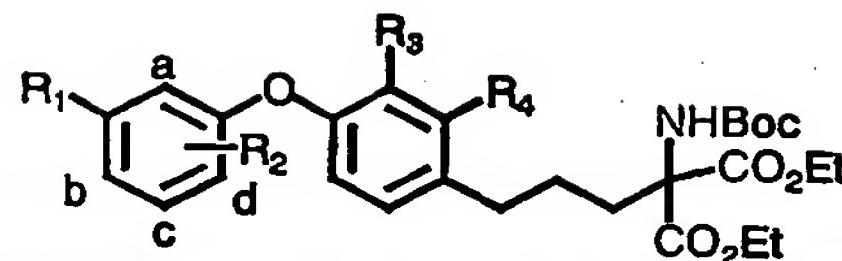
** 実施例57の化合物を接触還元後に実施

<実施例234～243>

参考例241～250を用い、実施例1と同様な方法によって合成した。

69

表19

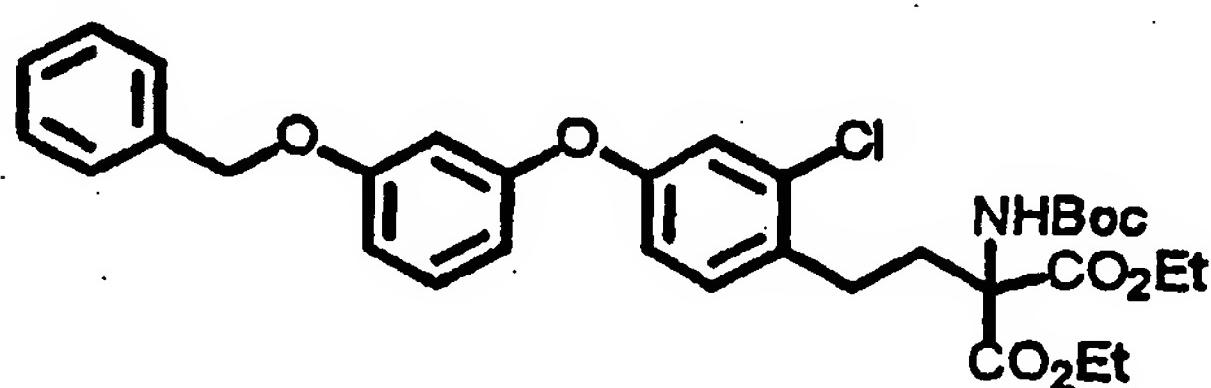


実施例	R1	R2	R3	R4	性状	收率 (%)
234	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	Cl	無色油状物	93
235	PhCH ₂ O	c-H	H	Me	無色油状物	100
236	PhCH ₂ O	c-H	H	Et	無色油状物	72
237	PhCH ₂ O	c-H	H	SMe	無色油状物	-
238	PhO	c-H	H	Cl	無色油状物	92
239	CF ₃	a-Cl	H	H	無色油状物	100
240	CF ₃	b-Cl	H	H	無色油状物	94
241	CF ₃	d-Cl	H	H	淡黄色油状物	72
242	CF ₃	c-Cl	H	H	淡黄色油状物	41
243	PhCH ₂ O	c-H	H	F	無色油状物	-

-は次工程とあわせて表20に示す。

<実施例244>

4-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロ]フェニル-2-t
-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニル酪酸エチル

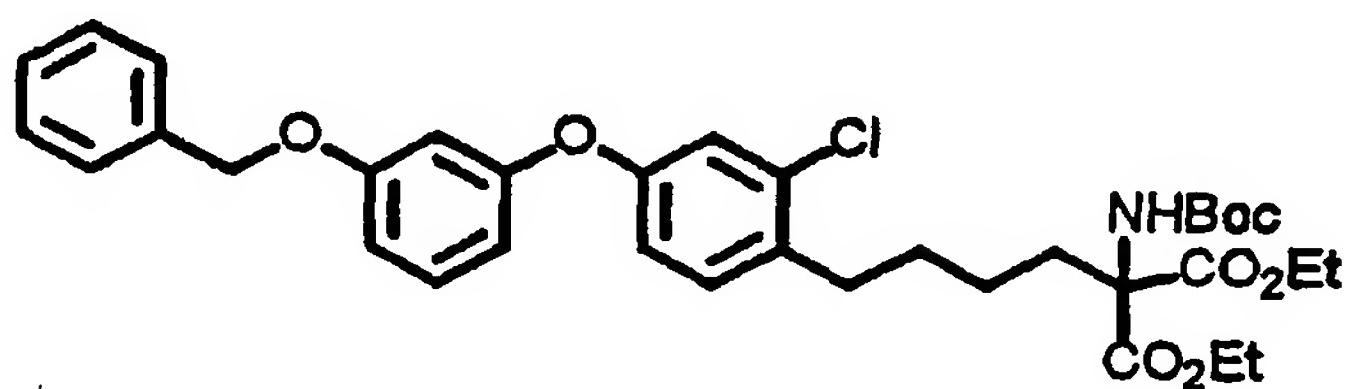


参考例261を用い実施例1と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.23-1.32 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.59 (4H, br),
10 4.22-4.34 (4H, m), 5.03 (2H, s), 6.58-6.62 (2H, m), 6.75 (1H, dd, J=8.3Hz,
2.4Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.98 (1H, d, J=2.4Hz), 7.12 (1H, d, J=8.3
Hz), 7.23 (1H, t, J=8.3Hz), 7.30-7.42 (5H, m)。

<実施例245>

6-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロ]フェニル-2-t
-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニルヘキサンエチル



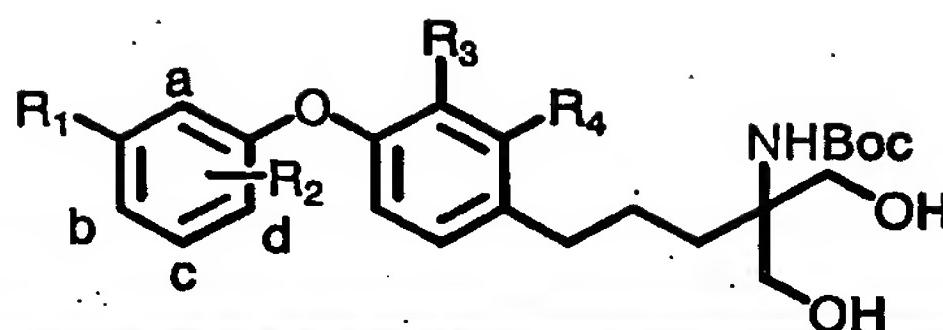
5 参考例262を用い実施例1と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.24 (6H, t, J=7.3Hz), 1.43 (9H, s), 1.58-1.67 (4H, m), 2.33 (2H, br), 2.67 (2H, t, J=7.8Hz), 4.18-4.32 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.95 (1H, br s), 6.57-6.60 (1H, m), 6.62 (1H, t, J=2.4Hz), 6.74 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.99 (1H, d, J=2.4Hz), 7.12 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (1H, t, J=8.3Hz), 7.30-7.42 (5H, m)。

<実施例246～255>

実施例234～243を用い、実施例51と同様な方法で合成した。

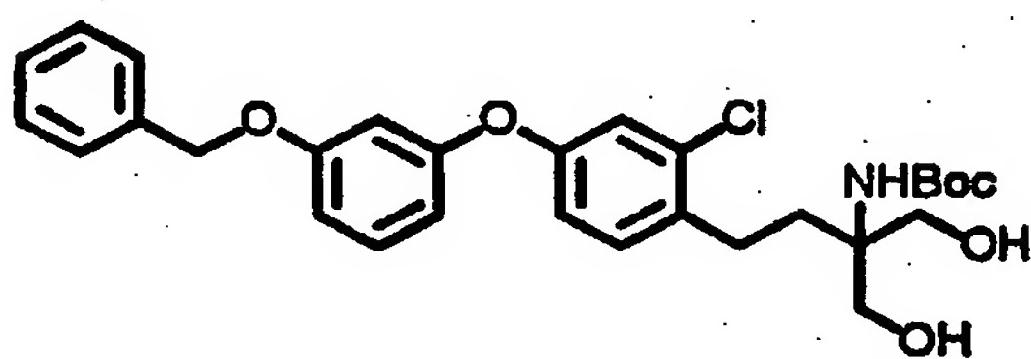
表20



参考例	R1	R2	R3	R4	性状	收率 (%)
246	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	Cl	無色油状物	46
247	PhCH ₂ O	c-H	H	Me	無色油状物	75
248	PhCH ₂ O	c-H	H	Et	無色油状物	61
249	PhCH ₂ O	c-H	H	SMe	無色油状物	38
250	PhO	c-H	H	Cl	無色油状物	76
251	CF ₃	a-Cl	H	H	無色油状物	57
252	CF ₃	b-Cl	H	H	無色油状物	62
253	CF ₃	d-Cl	H	H	無色油状物	37
254	CF ₃	c-Cl	H	H	無色油状物	51
255	PhCH ₂ O	c-H	H	F	無色油状物	34

<実施例256>

2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]エチル-
5 2-t-ブトキカルボニルアミノ-1, 3-プロパンジオール

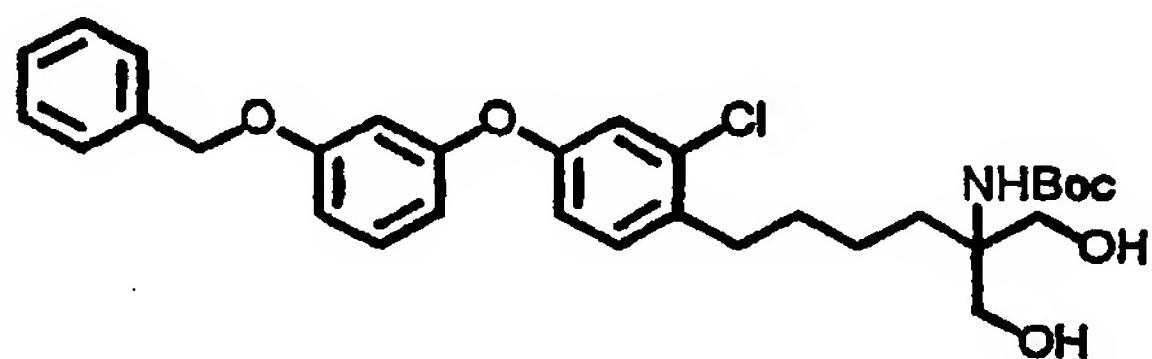


実施例244の化合物を実施例51と同様に行い目的物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 1.83-1.87 (2H, m), 2.69-2.73 (2H, m),
10 3.35 (2H, br), 3.67 (2H, dd, J=11.7Hz, 5.9Hz), 3.92 (2H, dd, J=11.7Hz, 4.9Hz),
5.03 (2H, s), 5.10 (1H, s), 6.57-6.62 (2H, m), 6.75 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz),
6.85 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 7.00 (1H, d, J=2.4Hz), 7.17 (1H, d, J=8.3 Hz),
7.24 (1H, t, J=8.3Hz), 7.32-7.42 (5H, m)。

<実施例257>

2-[4-(3-ペンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]ブチル-
2-t-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3-プロパンジオール



5

実施例245の化合物を実施例51と同様に行い目的物を無色油状物として得た。

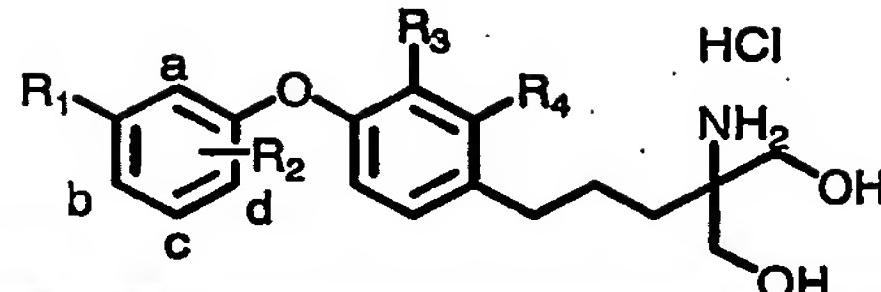
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 1.61 (6H, br), 2.70 (2H, t, J=7.3Hz),
3.46 (2H, br), 3.57-3.60 (2H, m), 3.84 (2H, d, J=9.8Hz), 4.92 (1H, s), 5.03 (2H,
s), 6.59-6.63 (2H, m), 6.73-6.76 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz),
10 7.00 (1H, d, J=2.4Hz), 7.13 (1H, d, J=8.3Hz), 7.24 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.23-
7.43 (5H, m)。

<実施例258～267>

実施例246から255の化合物を用い、実施例147と同様な方法で合成した。

73

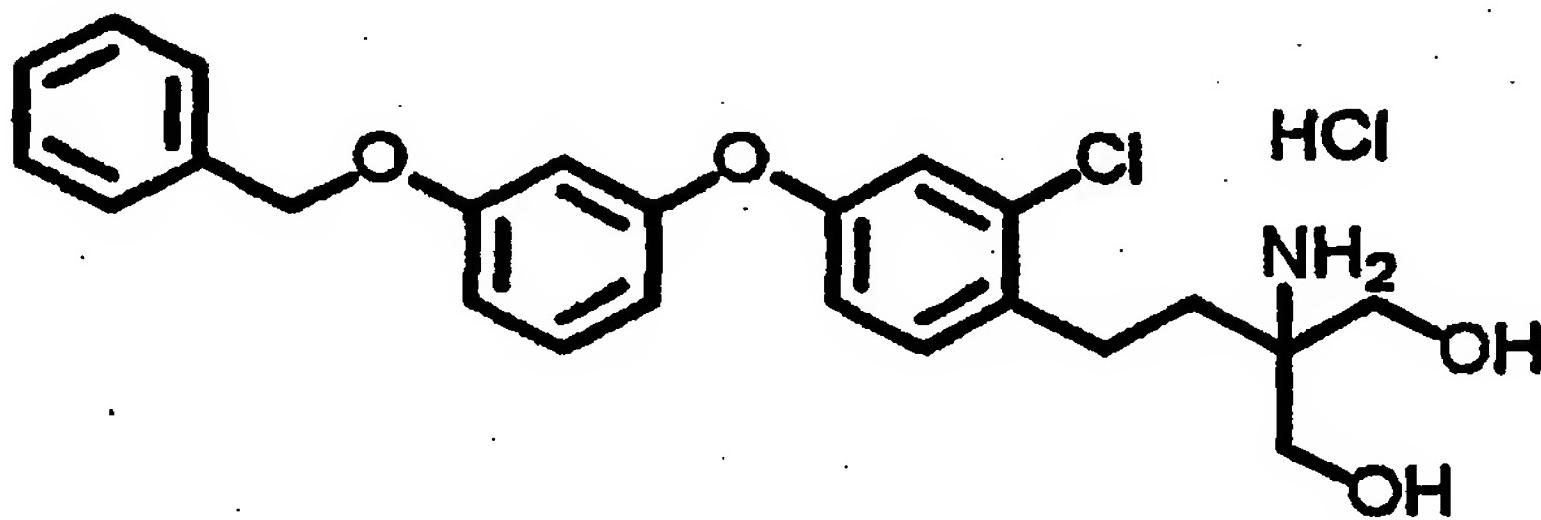
表21



実施例	R1	R2	R3	R4	収率 (%)	性状	FABMS [M+H] ⁺	融点 (°C)
258	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	Cl	96	淡黄色アモルファス	508	
259	PhCH ₂ O	c-H	H	Me	92	黄色アモルファス	422	
260	PhCH ₂ O	c-H	H	Et	100	淡黄色アモルファス	436	
261	PhCH ₂ O	c-H	H	SMe	100	無色アモルファス	454	
262	PhO	c-H	H	Cl	92	無色アモルファス	428	
263	CF ₃	a-Cl	H	H	93	淡黄色アモルファス	404	
264	CF ₃	b-Cl	H	H	99	無色粉末	404	133-136
265	CF ₃	d-Cl	H	H	78	淡黄色アモルファス	404	
266	CF ₃	c-Cl	H	H	76	無色粉末	404	180-182
267	PhCH ₂ O	c-H	H	F	100	無色粉末	426	71-73

<実施例268>

2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]エチル-1, 3-プロパンジオール塩酸塩



実施例256の化合物を実施例147と同様に行い目的物を無色粉末として得た。

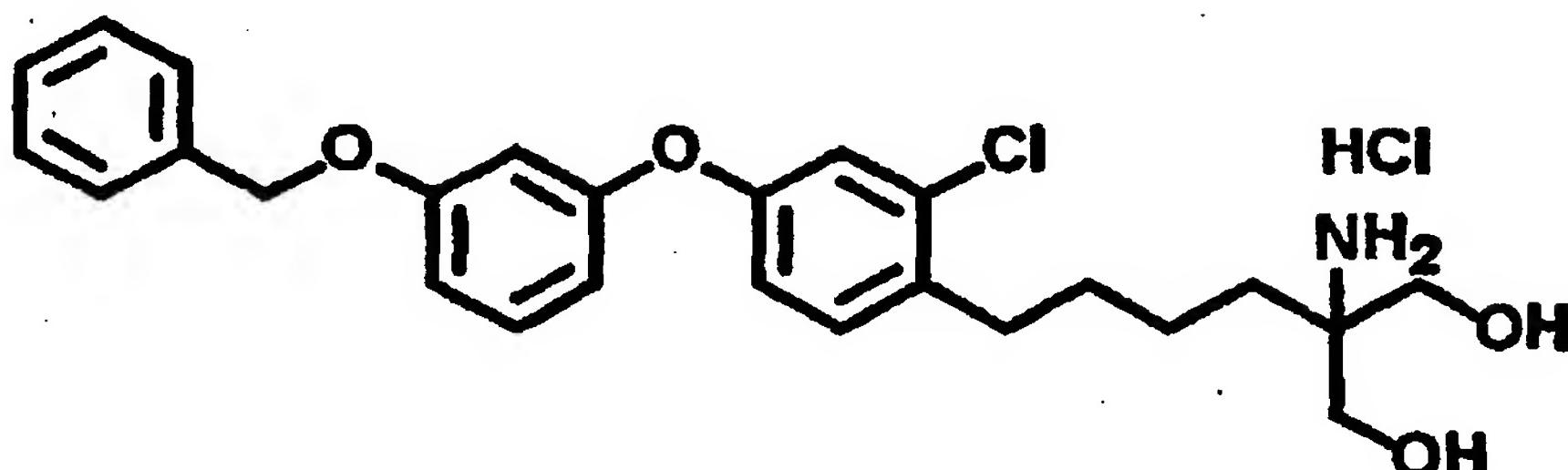
FABMS : 428 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1.75-1.79 (2H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 3.51-3.55 (4H, m), 5.08 (2H, s), 5.40 (2H, t, J=4.9Hz), 6.57 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.67 (1H, t, J=2.4Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.95 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4Hz), 7.27-7.43 (7H, m), 7.88 (3H, br)。

融点 150-152°C

<実施例269>

2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]ブチル-1, 3-プロパンジオール塩酸塩



5

実施例257の化合物を実施例147と同様に行い目的物を淡黄色アモルファスとして得た。

FABMS : 456 ($[M+H]^+$)

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d6) δ 1.30-1.40(2H, m), 1.46-1.60(4H, m), 2.64(2H, t, J=7.8Hz), 3.39-3.48(4H, m), 5.08(2H, s), 5.32(2H, t, J=5.4Hz), 6.57(1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.67(1H, t, J=2.4Hz), 6.82(1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.91(1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 7.03(1H, d, J=2.4Hz), 7.27-7.43(7H, m), 7.76(3H, br)。融点 95-97°C

15 次に本発明化合物について、有用性を裏付ける成績を実験例によって示す。

<実験例1> マウス宿主対移植片拒絶反応に対する被験化合物の抑制作用
トランスペランテーション (Transplantation)、第55巻、第3号、第578-591頁、1993年。に記載の方法を参考にして行った。BALB/c系雄性マウス9~11週齢（日本クレア、日本チャールス・リバーまたは日本エスエルシー）から脾臓を採取した。脾臓は、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS(-)、日本製薬) またはRPMI-1640培地 (ギ

ブコまたは岩城硝子) 中に取り出し、ステンレス・メッシュを通過させることにより、または、スライドグラス2枚ですり潰しセルストレーナー(70ミクロン、ファルコン)を通過させることにより脾細胞浮遊液にした。この脾細胞浮遊液を遠心して上清を除去した後、塩化アンモニウム-トリス等張緩衝液を加えて赤血球を溶血させた。PBS(-)またはRPMI-1640培地で3回遠心洗浄した後、RPMI-1640培地に浮遊した。これに最終濃度が $25\text{ }\mu\text{g/mL}$ となるようにマイトマイシンC(協和醣酵)を加え、37°C、5%CO₂下で30分間培養した。PBS(-)またはRPMI-1640培地で3回遠心洗浄した後、RPMI-1640培地に 2.5×10^8 個/mLとなるように浮遊し、これを刺激細胞浮遊液とした。刺激細胞浮遊液 $20\text{ }\mu\text{L}$ (5×10^6 個/匹)を、27G針およびマイクロシリンジ(ハミルトン)を用いてC3H/HeN系雄性マウス7~9週齢(日本クレア、日本チャールス・リバーまたは日本エスエルシー)の右後肢足蹠部皮下に注射した。正常対照群には、RPMI-1640培地のみを注射した。4日後に、右膝下リンパ節を摘出し、メトラーAT201型電子天秤(メトラー・トレド)を用いて重量を測定した。被験化合物は、刺激細胞注射日から3日後まで、1日1回、計4回、連日腹腔内投与した。対照群には、被験化合物の調製に用いたものと同じ組成の溶媒を投与した。表22に示す。

表22

実施例番号	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)	実施例番号	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)	実施例番号	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
147	10	82	186	1	87	212	10	78
148	3	78	187	3	76	213	3	68
150	10	78	188	3	68	214	3	79
157	10	50	189	3	54	215	3	76
164	10	82	190	10	83	217	3	66
166	10	91	191	3	95	218	3	92
169	10	86	192	0.3	93	219	3	53
170	10	71	194	0.3	85	220	3	77
171	10	79	195	3	69	223	10	63
172	10	78	197	3	93	224	0.3	76
173	3	100	198	3	92	225	0.03	70
174	10	62	200	10	50	226	3	89
175	10	64	202	10	92	227	3	93
176	10	63	203	10	77	228	0.3	74
177	10	71	204	10	79	230	3	67
178	10	82	205	10	84	231	3	83
181	10	96	206	10	76	232	3	92
182	3	78	207	3	69	233	3	85
183	3	102	208	3	90			
184	3	64	209	10	71			
185	3	63	210	10	76			

<実験例2> マウス遅延型過敏反応に対する被験化合物の抑制作用

メソッズ・イン・エンザイモロジー (Methods in Enzymology)、第300巻、第345-363頁、1999年、に記載の方法を参考にして行った。1% (v/v) となるように5 1-フルオロ-2,4-ジニトロベンゼン (DNFB、ナカライトスク) をアセトン：オリブ油 (4:1) 混合液に溶解した。1% DNFB溶液をBALB/c系雄性マウス（日本エスエルシーまたは日本チャールス・リバー）6～8週齢の左右後肢足蹠部に10 µLずつ塗布して抗原感作を行った。この抗原感作を2日連続して行い、これを0日目および1日目とした。5日目に同抗原を耳にチャレンジして遅延型過敏反応を惹起した。ま10 ず、抗原チャレンジ前の左右耳厚をダイヤルシックネスゲージG (0.01-10mm、尾崎製作所) を用いて測定した。次に、被験化合物を投与した。30分後、アセトン：オリブ油 (4:1) 混合液に溶解した0.2% (v/v) DNFB溶液を右耳の表裏に10 µL塗布し、抗原チャレンジを行った。左耳には、溶媒のみをチャレンジした。24時間

後に耳厚増加量を測定し、右耳と左耳の耳厚増加量の差を各個体のデータとした。被験化合物は、超純水に溶解、あるいは懸濁した後、マウスの体重10g当たり0.1mLずつ経口投与した。対照群には、超純水を投与した。結果を表23に示す。

表23

実施例番号	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
173	3	64
178	10	72
181	10	69
182	30	101
190	3	67
195	30	64
198	3	57

5

<実験例3> マウス皮膚移植モデルに対する被験化合物の作用

マウス皮膚移植モデルを用いて、拒絶反応に対する作用を検討した。移植実験は、ジャーナル・オブ・エクスペリメンタル・バイオロジー (J. Exp. Biology)、10 28巻、3号、385～405頁、1951年に記載の方法を参考にして行った。

まず、DBA/2系雄性マウスから背部の皮膚を剥離し、脂肪層と浅在筋膜を取り除いた後、直径8mmの円形の移植片を作成した。続いて、麻酔したBALB/c系雄性マウスの背中の皮膚をピンセットでつまみ上げてメスで切り取り、直径約8mmの円形の移植床を作った。BALB/cマウスの移植床にDBA/2マウス由来の移植片を置いて、15 上から押し付け、その上に救急絆創膏を貼り付けた。移植6日後に絆創膏を取り外し、その後は毎日、移植片を観察した。移植片が完全に脱落するまでの日数を生着期間とし、化合物の作用を評価した。被験化合物は超純水に溶解して、移植当日から1日1回、経口投与した。なお、コントロール群には、超純水を同様に投与した。

結果を図1～図8に示す。

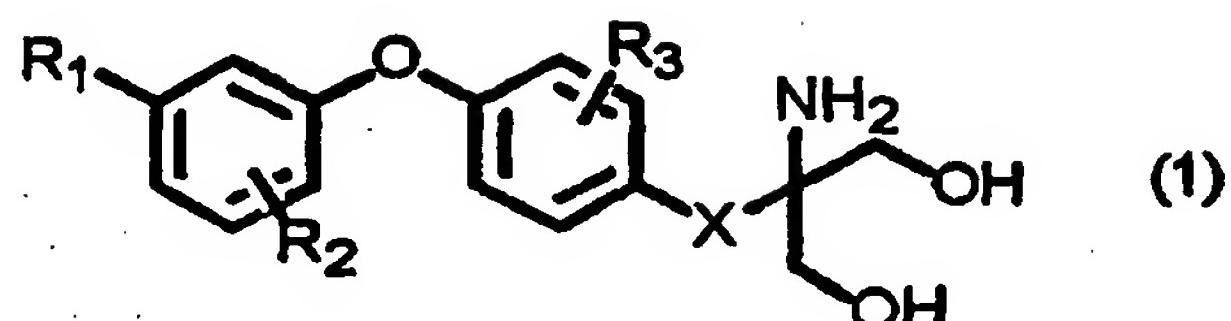
以上のように、一般式(1)で表される本発明化合物は動物実験モデルにおいてその有効性が確認された。

5 産業上の利用可能性

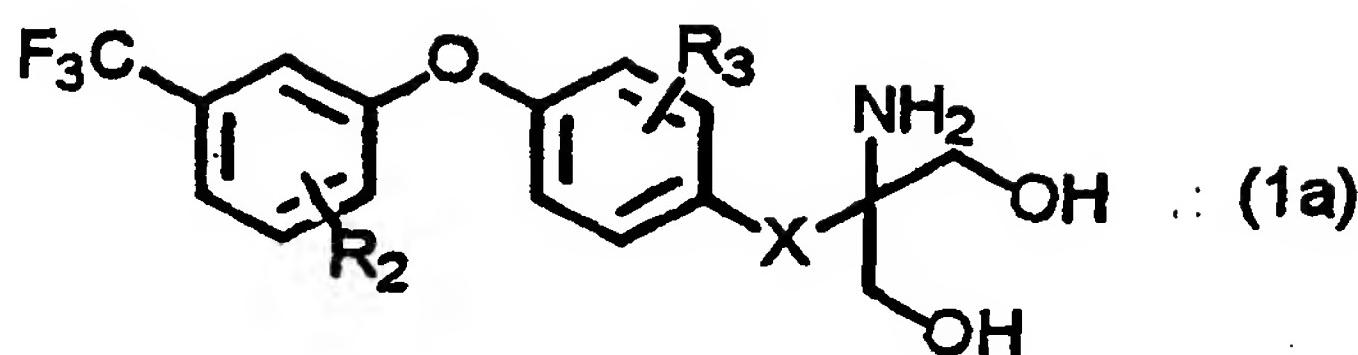
上述のように、本発明は、新規なジアリールエーテル誘導体、特に一方のアリール基のパラ位にアミノプロパンジオール基を含む炭素鎖を有し、もう一方のアリール基のメタ位に置換基を有するジアリールエーテル誘導体に強力な免疫抑制作用を有することを見出したものである。このような免疫抑制作用を有する化合物は、臓器移植および骨髄移植における拒絶反応の予防または治療薬、自己免疫疾患の予防または治療薬、慢性関節リウマチの予防または治療薬、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療薬及び気管支喘息または花粉症の予防または治療薬として有用である。
10

請求の範囲

1. 一般式 (1)



- 5 [式中、R₁はハロゲン原子、トリハロメチル基、ヒドロキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、無置換または置換基を有しても良いフェノキシ基、シクロヘキシリメチルオキシ基、無置換または置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基、シアノ基を示し、R₂は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェネチル基、ベ
- 10 ベンジルオキシ基、R₃は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェニル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、Xは-(CH₂)_n- (nは1～4の整数)、-OCH₂CH₂-、-CH=CHCH₂-を示す]
- 15 で表されることを特徴とするジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。
- 20 2. 前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1a)



[式中、R₁、R₃及びXは前記定義に同じ]

で表される化合物であることを特徴とする請求項1に記載のジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

5

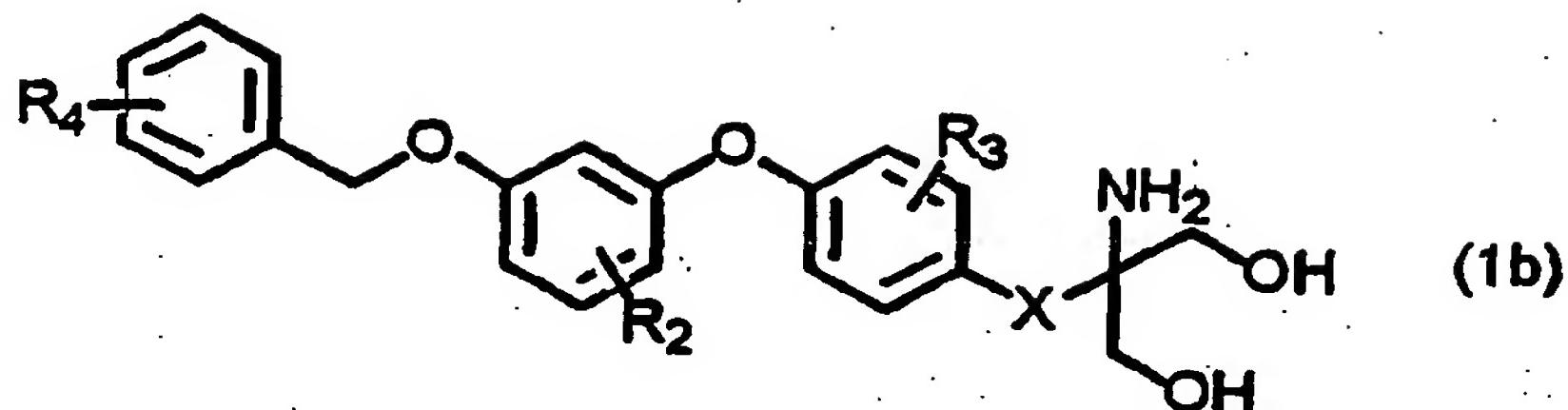
3. 前記R₃がフッ素原子であることを特徴とする請求項2に記載のジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

10 4. 前記R₃が塩素原子であることを特徴とする請求項2に記載のジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

5. 前記R₃がトリフルオロメチル基であることを特徴とする請求項2に記載のジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

15 6. 前記Xが-(CH₂)_m- (mは2~4の整数)であることを特徴とする請求項2記載のジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

7. 前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1b)



[式中、R₁、R₃及びXは前記定義に同じであり、R₄は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基を示す]

5 で表される化合物であることを特徴とする請求項1に記載のジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

8. 前記R₃がフッ素原子であることを特徴とする請求項7に記載のジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

10

9. 前記R₃が塩素原子であることを特徴とする請求項7に記載のジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

15

10. 前記R₃がトリフルオロメチル基であることを特徴とする請求項7に記載のジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

1.1. 前記Xが-(CH₂)_m- (mは2～4の整数)であることを特徴とする請求項7に記載のジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

20

12. 前記一般式(1)で示される化合物が、

1) 2-アミノ-2-[4-(3-ペンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフ

- エニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール、
- 2) 2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)フェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール、
- 3) 2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]エチル-1, 3-プロパンジオール、
- 4) 2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]ブチル-1, 3-プロパンジオール、
- 5) 2-アミノ-2-[4-(3-(3', 5'-ジクロロベンジルオキシ)フェノキシ)-2-クロロフェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール、
- 10) 6) 2-アミノ-2-[4-(3-(3'-クロロベンジルオキシ)フェノキシ)-2-クロロフェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール、
- 7) 2-アミノ-2-[4-(3-(3'-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェノキシ)-2-クロロフェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール、
- 8) 2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-トリフルオロメチルフェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール、
- 15) 9) 2-アミノ-2-[4-(3, 5-ビストリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール、
- 10) 10) 2-アミノ-2-[4-(3, 5-ビストリフルオロメチル-2-クロロフェノキシ)フェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール、
- 20) 11) 2-アミノ-2-[4-(3, 5-ビストリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]エチル-1, 3-プロパンジオール、
- 12) 2-アミノ-2-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール、
- 13) 2-アミノ-2-[2-トリフルオロメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール、
- 25)

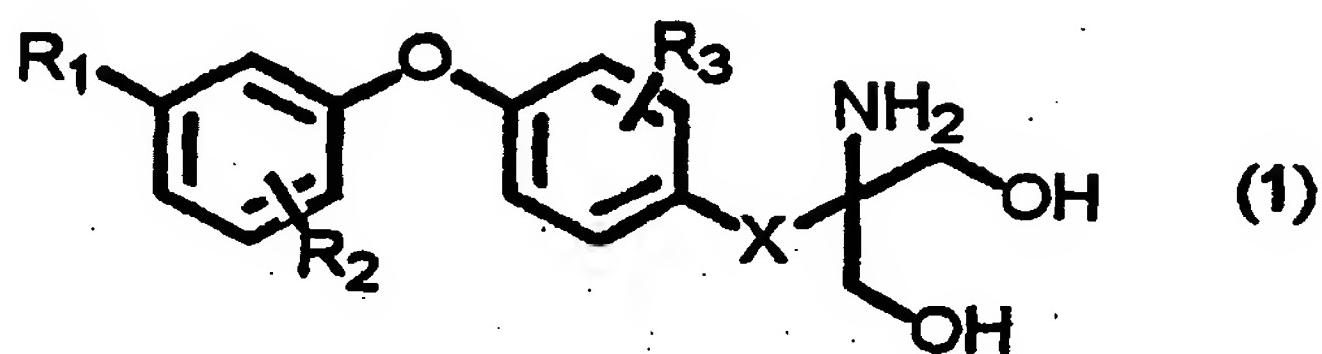
14) 2-アミノ-2-[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]プロピル-1,3-プロパンジオール、

15) 2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシ-5-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]プロピル-1,3-プロパンジオール、又は

5 16) 2-アミノ-2-[2-フルオロー-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]プロピル-1,3-プロパンジオール、

であることを特徴とする請求項1に記載のジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

10. 13. 一般式(1)



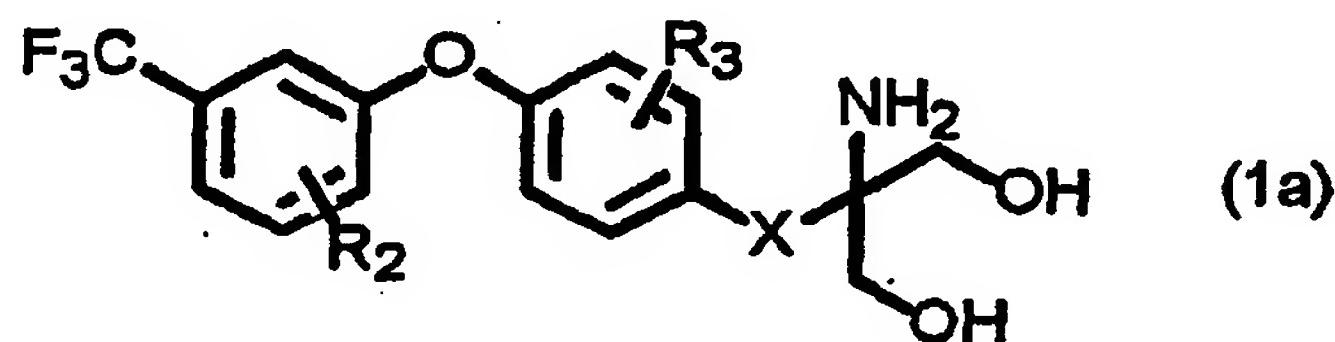
[式中、R₁はハロゲン原子、トリハロメチル基、ヒドロキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、無置換または置換基を有しても良いフェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、フェノキシ基、

15 シクロヘキシリメチルオキシ基、無置換または置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基、シアノ基を示し、R₂は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェネチル基、ベンジルオキシ基、R₃は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数

1～4の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェニル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、Xは $-(CH_2)_n-$ (nは1～4の整数)、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ を示す]

- 5 で表されるジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とすることを特徴とする免疫抑制剤。

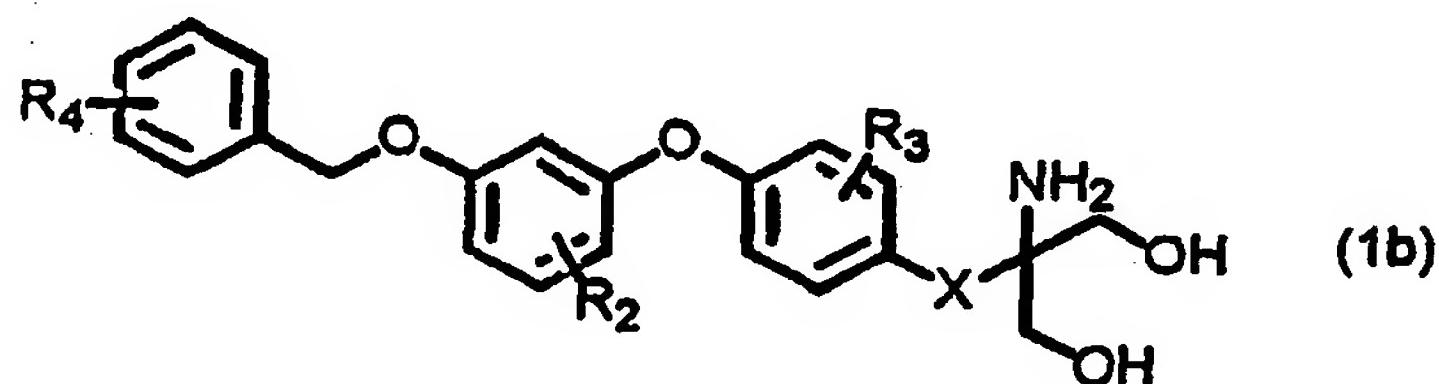
14. 前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1a)



- 10 [式中、R₂、R₃及びXは前記定義に同じ]

で表される化合物である請求項13に記載のジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とすることを特徴とする免疫抑制剤。

15 15. 前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1b)



[式中、R₂、R₃およびXは前記定義に同じであり、R₄は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基を示す]

で表される化合物である請求項 1 3 記載のジアリールエーテル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とすることを特徴とする免疫抑制剤。

5 1 6. 前記免疫抑制剤が臓器移植および骨髄移植における拒絶反応の予防または治療薬であることを特徴とする請求項 1 3 ないし請求項 1 5 のいずれか 1 項に記載の免疫抑制剤。

1 7. 前記免疫抑制剤が自己免疫疾患の予防または治療薬であることを特徴とする請求項 1 3 ないし請求項 1 5 のいずれか 1 項に記載の免疫抑制剤。

1 8. 前記免疫抑制剤が慢性関節リウマチの予防または治療薬であることを特徴とする請求項 1 3 ないし請求項 1 5 のいずれか 1 項に記載の免疫抑制剤。

15 1 9. 前記免疫抑制剤が乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療薬であることを特徴とする請求項 1 3 ないし請求項 1 5 のいずれか 1 項に記載の免疫抑制剤。

2 0. 前記免疫抑制剤が気管支喘息または花粉症の予防または治療薬であることを特徴とする請求項 1 3 ないし請求項 1 5 のいずれか 1 項に記載の免疫抑制剤。

1/4

図面

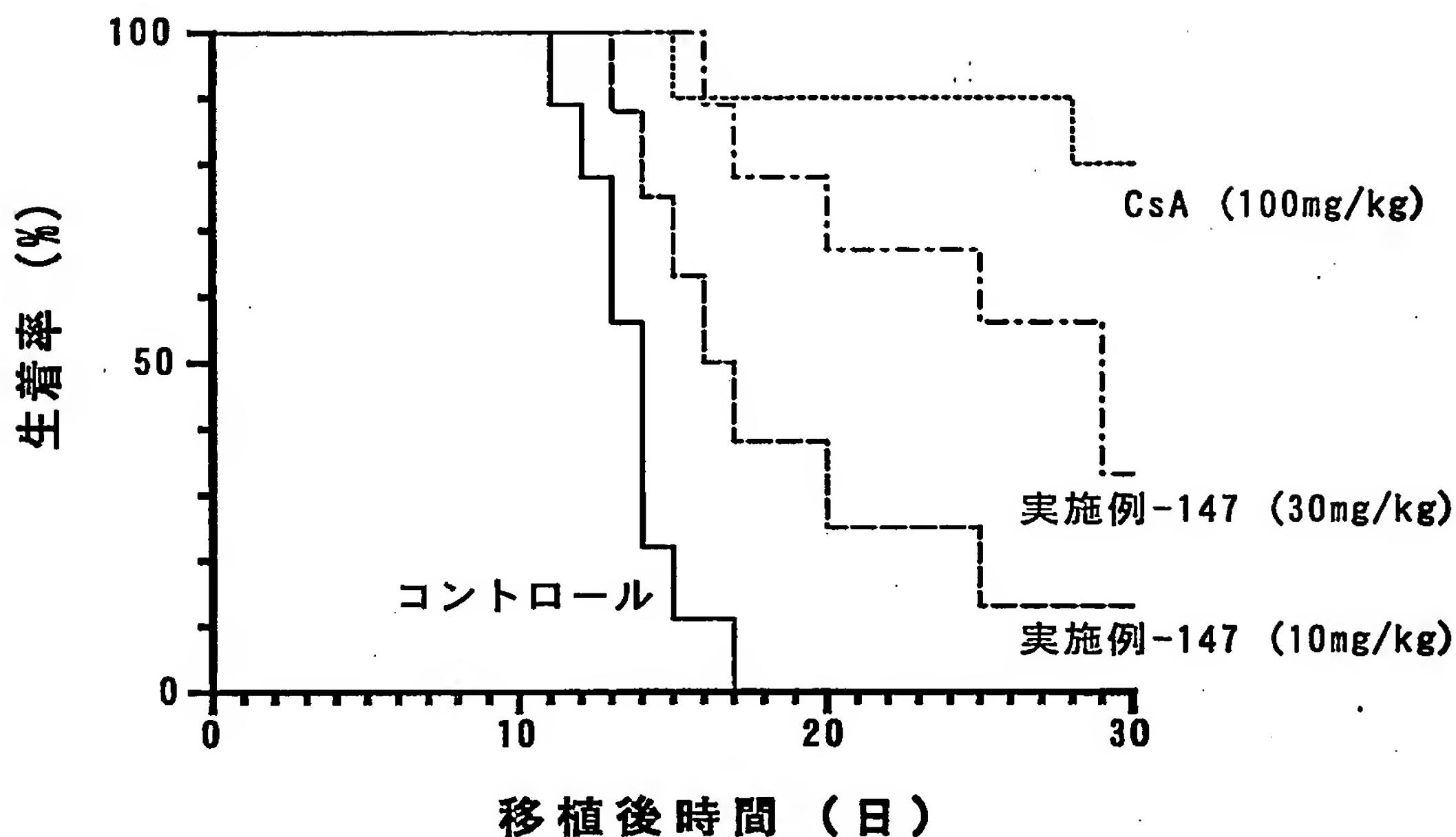


図1.

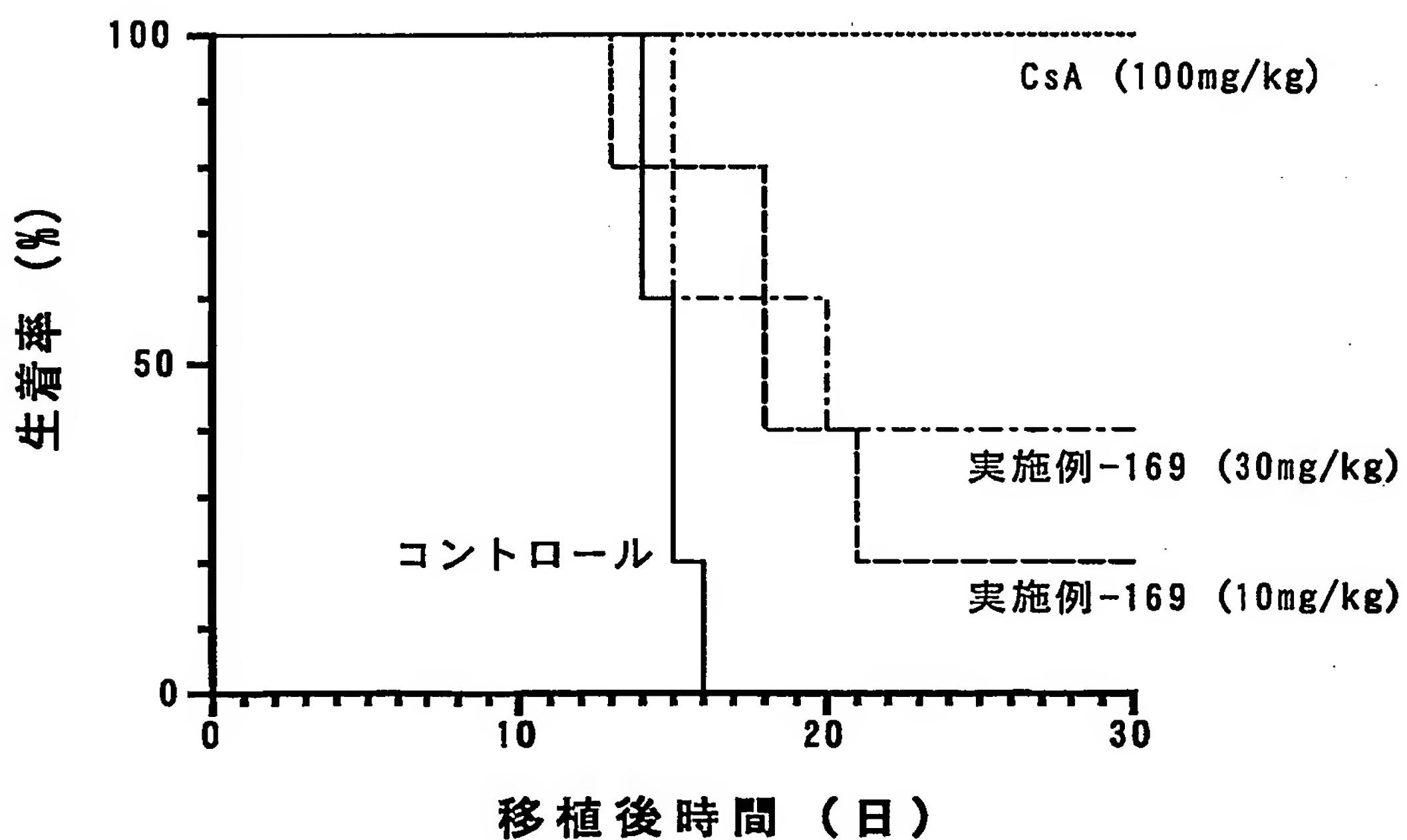


図2.

2/4

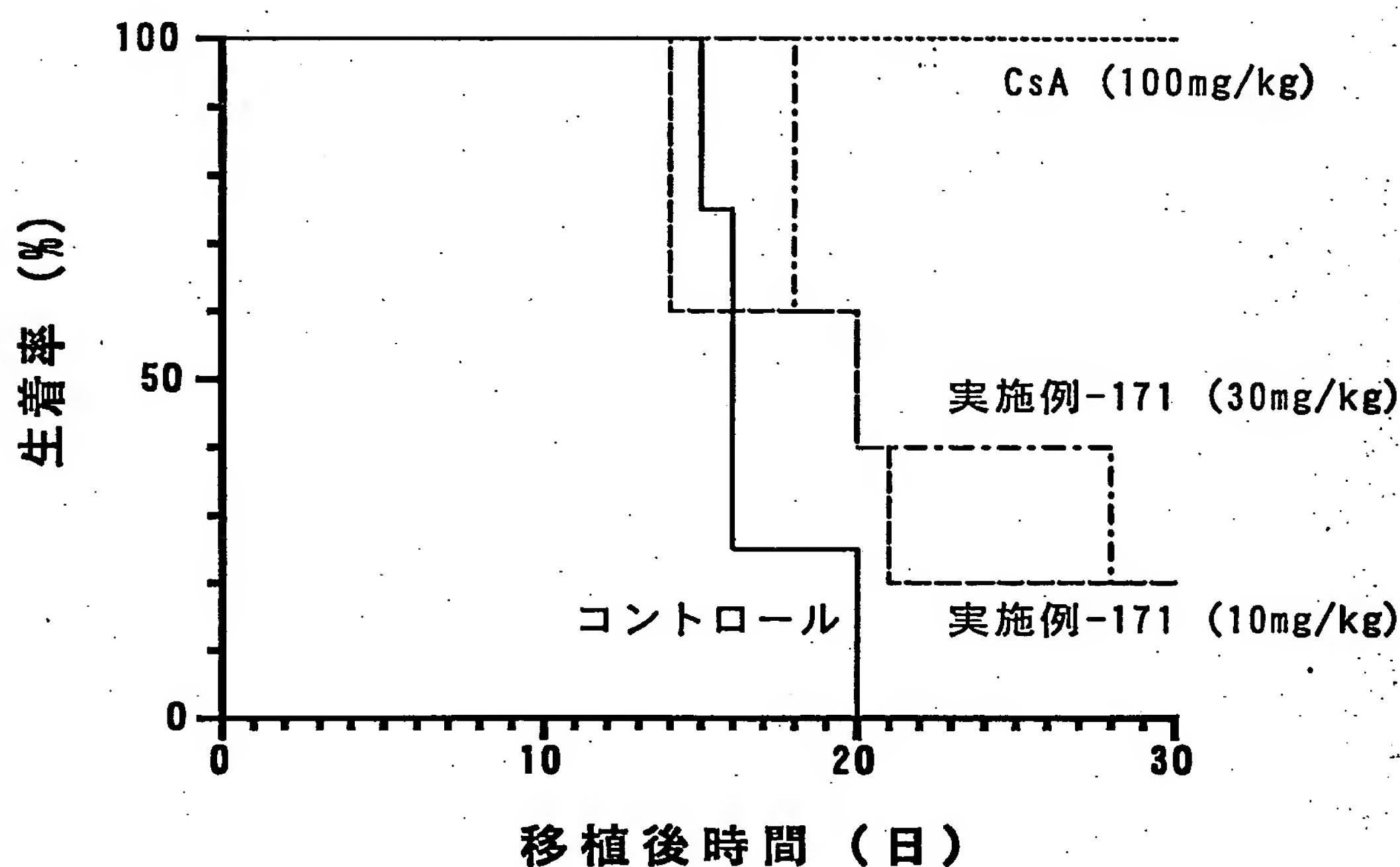


図3.

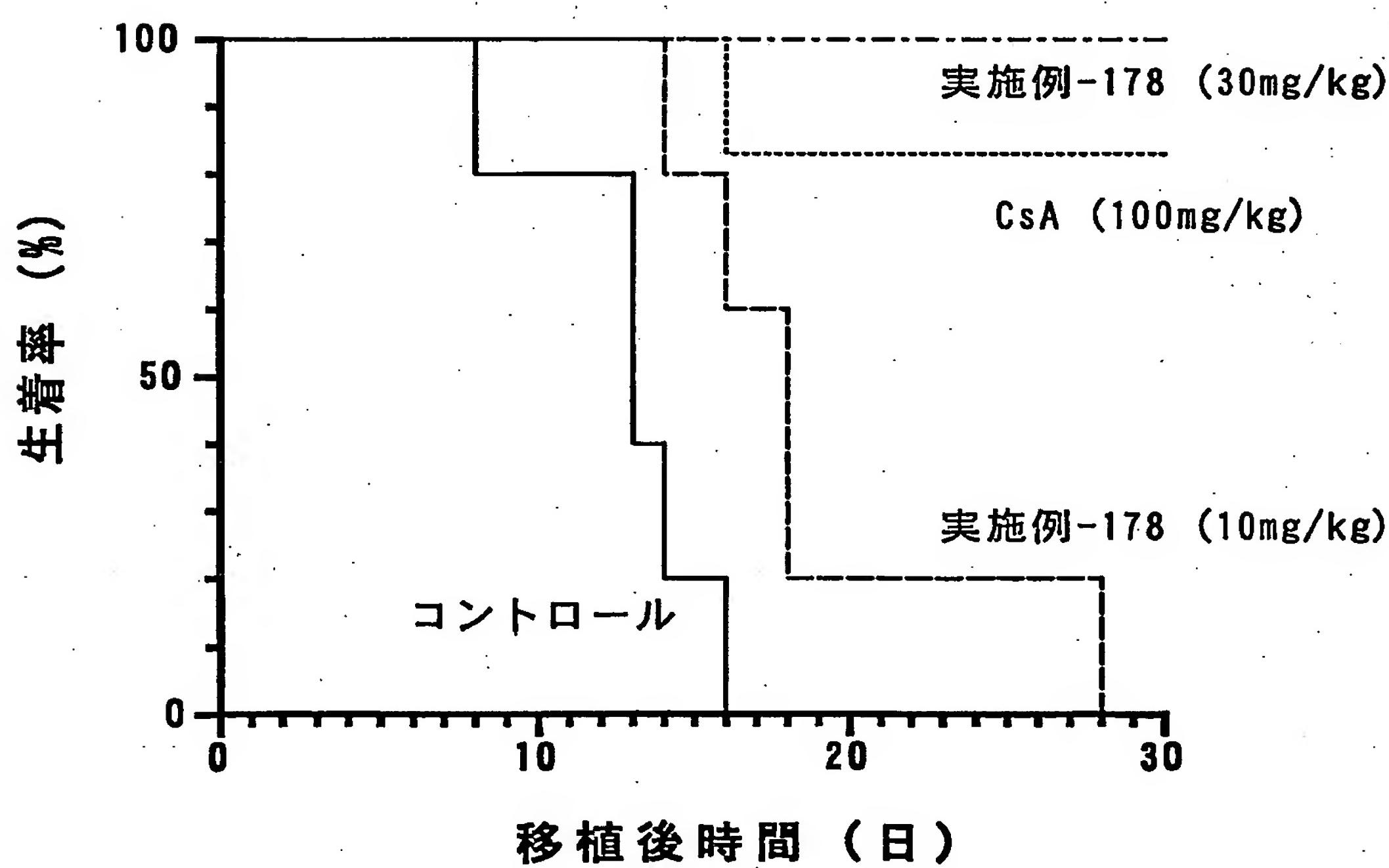


図4.

3/4

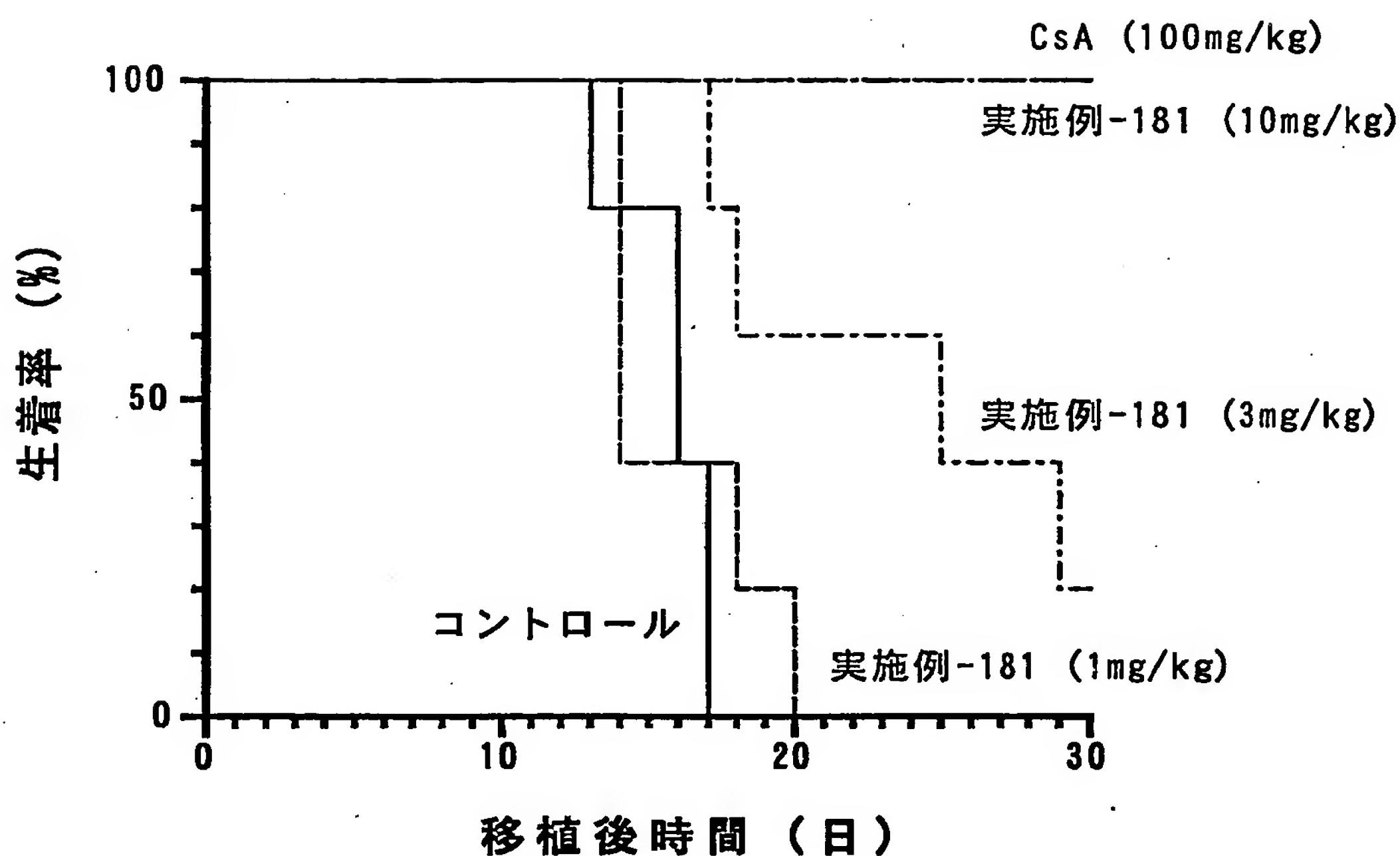


図5.

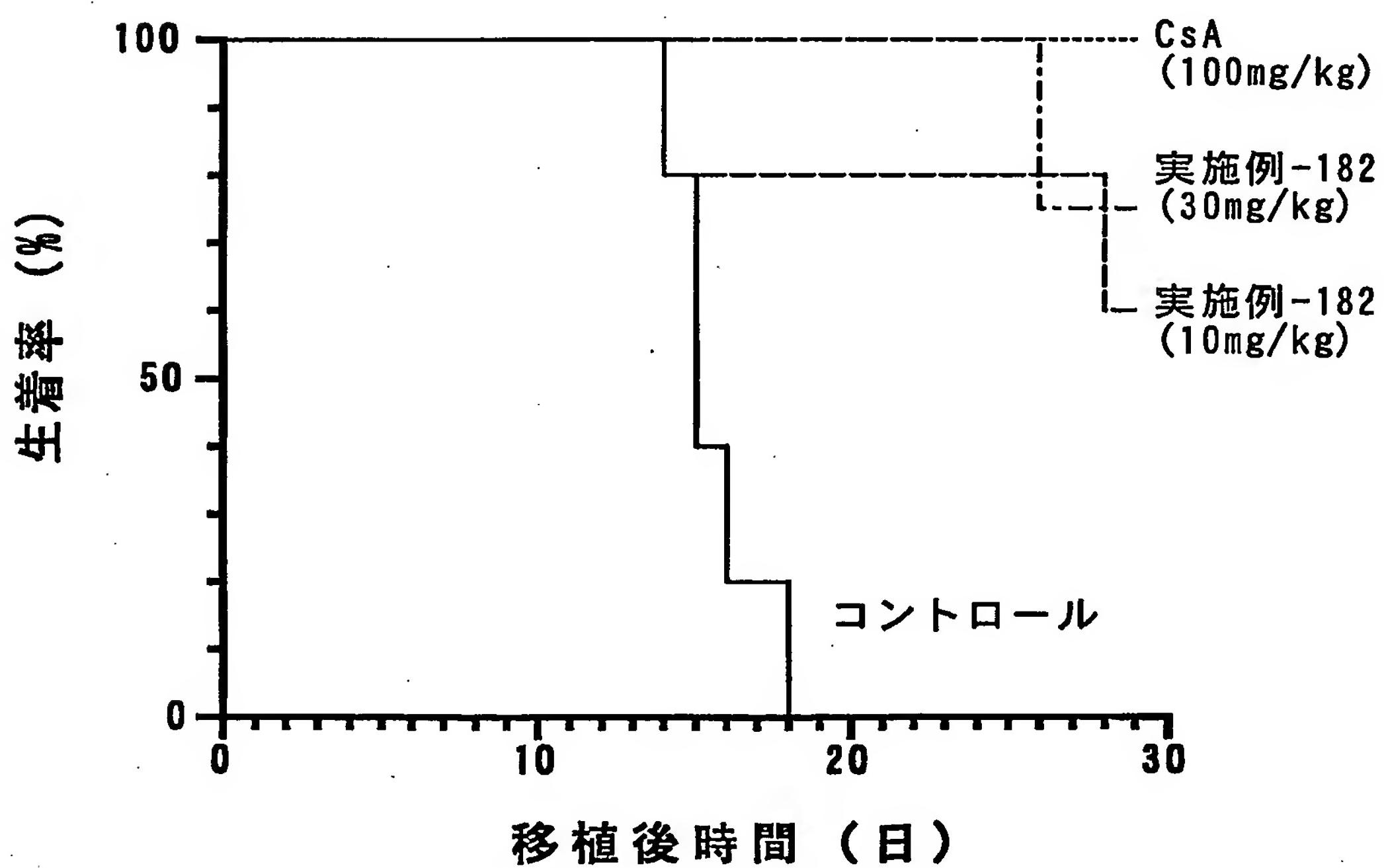


図6.

4/4

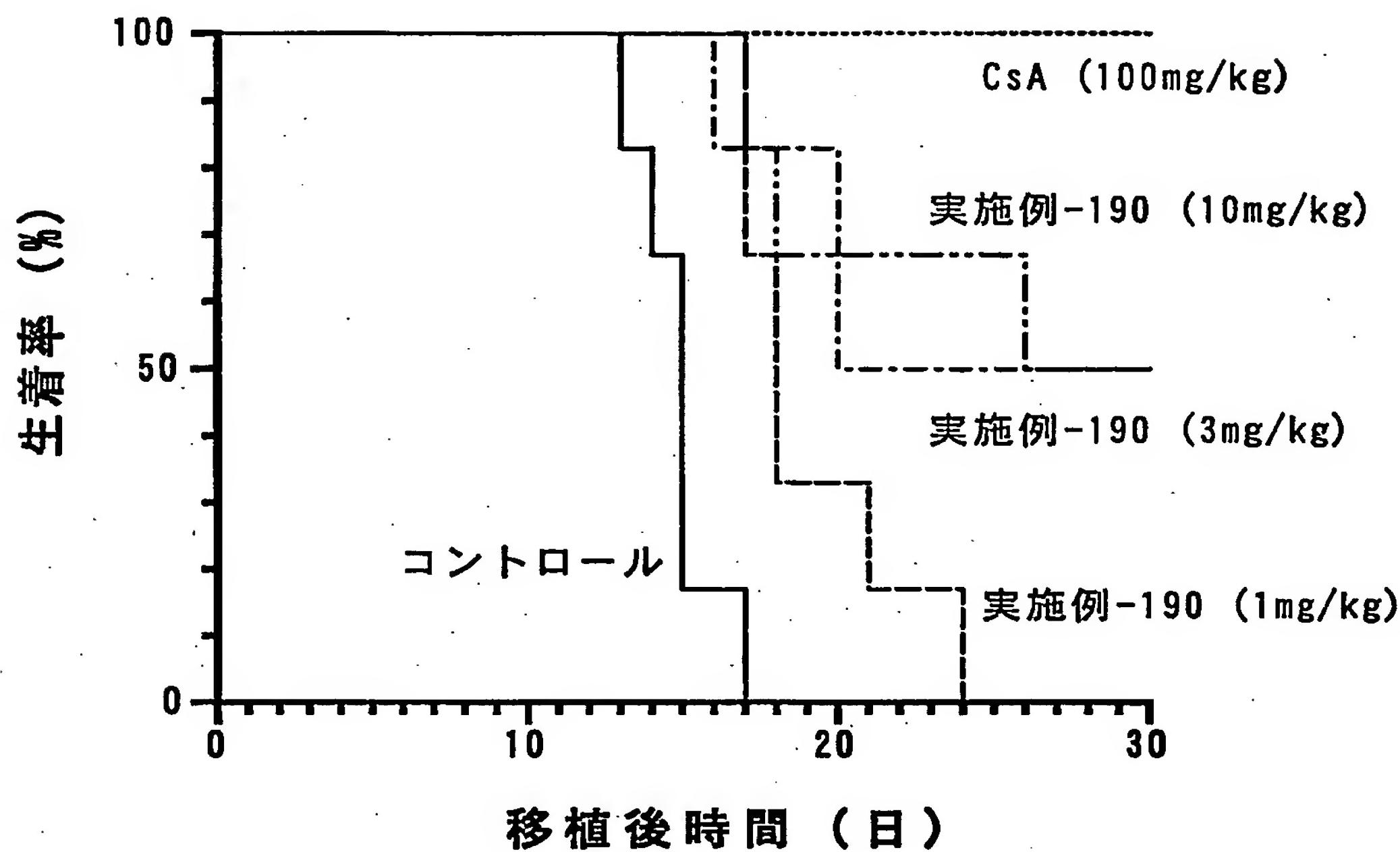


図7.

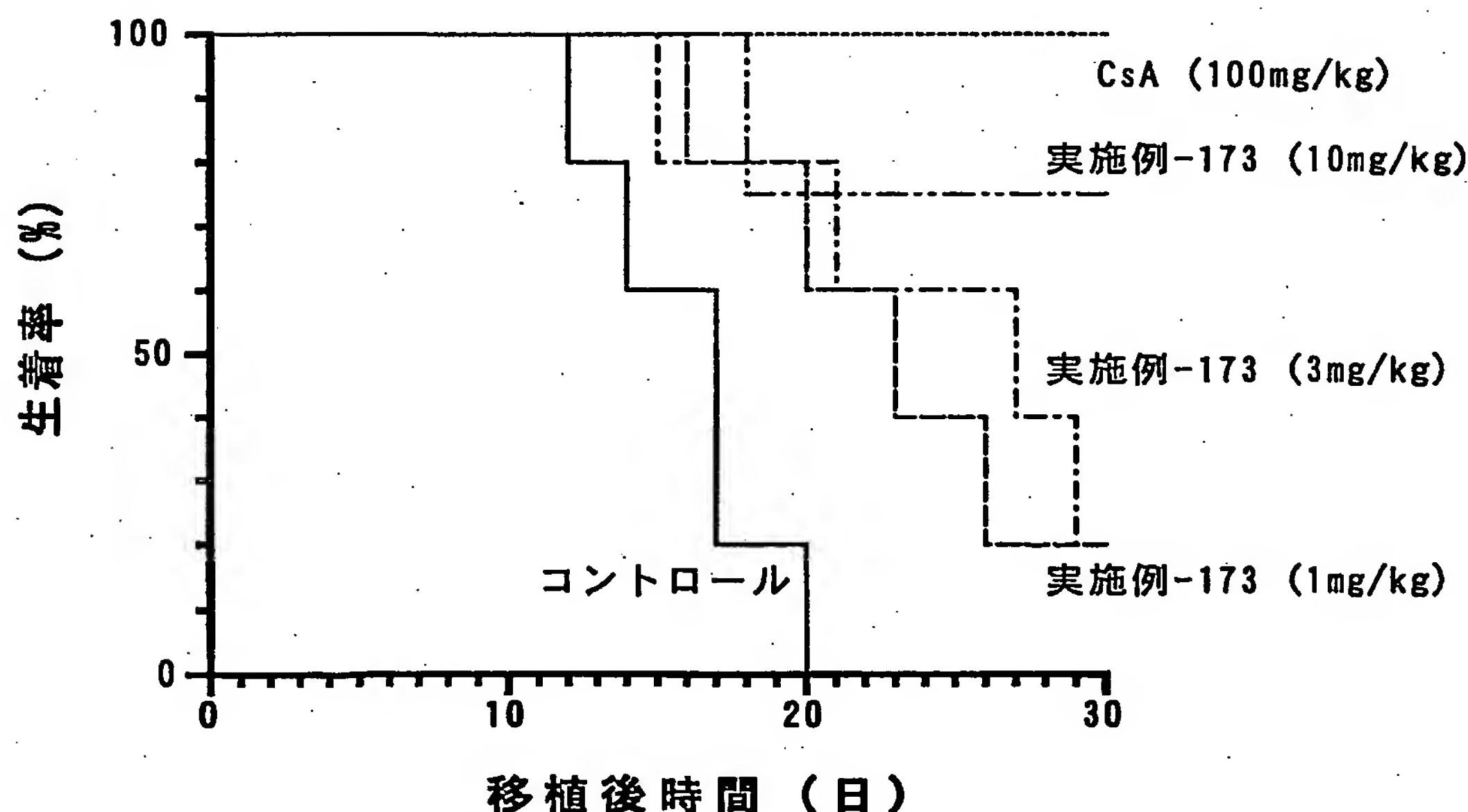


図8.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/09864

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C217/34, 217/56, 217/64, 255/54, 317/22, 323/20,
 C07D213/30, A61K31/137, 31/138, 31/277, 31/4409,
 A61P11/02, 11/06, 17/00, 17/16, 27/14, 29/00, 37/06, 37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C217/34, 217/56, 217/64, 255/54, 317/22, 323/20,
 C07D213/30, A61K31/137, 31/138, 31/277, 31/4409,
 A61P11/02, 11/06, 17/00, 17/16, 27/14, 29/00, 37/06, 37/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5604229 A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 18 February, 1997 (18.02.97), Column 1, line 65 to column 3, line 50; column 67 & WO 94/08943 A1 & EP 627406 A1 & US 5719176 A & US 5952316 A & KR 155015 B1	1-20
A	EP 1002792 A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 24 May, 2000 (24.05.00), Claims & WO 98/45249 A1 & AU 9865230 A & BR 9808481 A & NZ 500713 A & CN 1259117 A & US 6214873 B1 & MX 9909124 A1 & KR 2001006004 A	1-20

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"F" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 06 December, 2002 (06.12.02)	Date of mailing of the international search report 24 December, 2002 (24.12.02)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. C07C217/34, 217/56, 217/64, 255/54, 317/22, 323/20, C07D213/30, A61K31/137, 31/138, 31/277, 31/4409, A61P11/02, 11/06, 17/00, 17/16, 27/14, 29/00, 37/06, 37/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. C07C217/34, 217/56, 217/64, 255/54, 317/22, 323/20, C07D213/30, A61K31/137, 31/138, 31/277, 31/4409, A61P11/02, 11/06, 17/00, 17/16, 27/14, 29/00, 37/06, 37/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CAOLD(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5604229 A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.) 1997.02.18 第1欄第65行-第3欄第50行, 第67欄 &WO 94/08943 A1 &EP 627406 A1 &US 5719176 A &US 5952316 A &KR 155015 B1	1-20
A	EP 1002792 A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 2000.05.24 特許請求の範囲 &WO 98/45249 A1 &AU 9865230 A &BR 9808481 A &NZ 500713 A &CN 1259117 A &US 6214873 B1 &MX 9909124 A1 &KR 2001006004 A	1-20

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.12.02

国際調査報告の発送日

24.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

爾見 武志

(印) 4H 9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

THIS PAGE BLANK (USPTO)